

Creación de una red catalana para el diagnóstico y seguimiento clínico de las anemias raras causadas por hemoglobinopatías mayores

Dr. Joan-Lluís Vives Corrons

FCRB Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica.
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Dra. Isabel Badell Serra

IRHSP. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



1. Resumen del proyecto

CATGLOBIN, *red catalana para el diagnóstico y seguimiento de hemoglobinopatías y talasemias*, es un proyecto financiado por la Fundació La Marató de TV3 en su edición del año 2009 sobre enfermedades raras.

Las hemoglobinopatías y talasemias son enfermedades de la sangre que pertenecen al grupo de anemias raras, ya que afectan a menos de 5/10.000 habitantes y su principal manifestación clínica es la anemia. Algunas combinaciones de estas enfermedades se manifiestan en lo que se conoce como enfermedad de células falciformes (ECF), que es un trastorno hereditario que afecta a hemoglobina, componente esencial de los glóbulos rojos en la sangre. Se estima que uno de cada 4.494 recién nacidos en Cataluña tiene la enfermedad. En un bebé con ECF, los glóbulos rojos pueden cambiar de forma, volverse rígidos y obstruir los capilares sanguíneos de pequeño diámetro. Estas obstrucciones pueden causar dolor y daño en los órganos y tejidos, infecciones graves e incluso la muerte.

El principal objetivo de CATGLOBIN es crear una red multicéntrica compuesta por un equipo multidisciplinario formado por pediatras, hematólogos, biólogos y otros especialistas con el objetivo común de garantizar un correcto diagnóstico, prevención y manejo clínico de la ECF, síndromes talasémicos y otras hemoglobinopatías asociadas a anemia crónica. La consecución de este objetivo depende del desarrollo de los siguientes objetivos específicos:

1. Promoción del desarrollo y estandarización de los métodos bioquímicos y genéticos para el diagnóstico de hemoglobinopatías y las talasemias, así como la actualización de guías de práctica clínica en pacientes adultos y pediátricos.

2. Establecimiento de programas preventivos de síndromes graves de la hemoglobina, como la detección de la anemia de células falciformes o ECF y/o el

cribado de parejas de riesgo para los síndromes falciformes y talasémicos, ambos recomendados por la Organización Mundial de la Salud.

3. Creación de un registro centralizado de estas enfermedades como herramienta de vigilancia epidemiológica, estudios clínicos y seguimiento de cohortes.

4. Estudiar la correlación entre el genotipo y el fenotipo como base de los protocolos para el consejo genético de síndromes graves de la hemoglobina y la identificación de los factores pronósticos de la enfermedad.

5. Difundir el conocimiento de las anemias raras debidas a hemoglobinopatías, con el objetivo de aumentar la conciencia pública de estas enfermedades entre los profesionales de atención primaria, especialistas, organismos políticos para la promoción de la salud, pacientes y el público en general.

Con el fin de llevar a cabo todas estas tareas, se establecen grupos de coordinación de trabajo (WG) con responsabilidades específicas, que desarrollarán las diferentes tareas bajo un punto de vista multidisciplinario siguiendo la siguiente estructura:

1. Grupo A (WGA): DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN

WG A-1, Diagnostico bioquímico y genético. Coordinador: Hospital Clínic

- Inventario de técnicas disponibles para el diagnóstico de las anemias raras en los centros que forman parte del equipo de La Marató en Cataluña.
- Elaboración de protocolos para los circuitos de diagnóstico y derivación de muestras.
- Desarrollo de técnicas bioquímicas y genéticas actualmente no disponibles en cualquier otro centro de Cataluña para el diagnóstico final de cualquier hemoglobinopatía presente en nuestra población.

WG A-2, Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Coordinador: Hospital Clínic

- Implantación del cribado neonatal universal para la anemia de células falciformes/ECF.

WG A-3, Consejo genético y diagnóstico prenatal. Coordinador: Hospital de Sant Pau

- Protocolo para la identificación de parejas de riesgo y consejo genético.
- Adaptación de las técnicas de diagnóstico genético al diagnóstico prenatal.

2. Grupo B (WG B): SEGUIMIENTO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

WG B-1, Seguimiento clínico pediátrico. Coordinador: Hospital de Sant Pau

- Revisión y actualización de los protocolos de seguimiento clínico pediátrico.
- Inventario de servicios disponibles para el seguimiento clínico en los centros de Cataluña.
- Protocolos de derivación de pacientes a centros de referencia.

WG B-2, Seguimiento clínico de adultos. Coordinador: Hospital Vall d'Hebron

- Revisión y actualización de los protocolos de seguimiento clínico para adultos.
- Recomendaciones para el seguimiento multidisciplinario en adultos: ginecología, manejo del embarazo en mujeres afectadas, derivación a consejo genético de parejas de riesgo.
- Inventario de servicios disponibles para el seguimiento clínico en los centros de Cataluña.
- Protocolos de derivación de pacientes a centros de referencia.

3. Grupo C (WG C): REGISTROS

WG C-1, Registro epidemiológico. Coordinador: Hospital Clínic

- Registro epidemiológico anónimo correlacionado que incluye todas las enfermedades diagnosticadas, ya estén en estado heterocigoto u homocigoto.

WG C-2, Registro clínico. Coordinador: Hospital de Sant Pau

- Registro clínico anónimo correlacionado que incluye únicamente enfermedades con seguimiento clínico: anemia de células falciformes, talasemia mayor e intermedia y otras hemoglobinopatías con manifestación clínica, como hemoglobinopatías inestables o microcitosis no filiadas.

4. Grupo D (WG D): FORMACIÓN CONTINUA

WG D-1, Actividades formativas y educativas. Coordinador: Hospital Clínic

- Organización de ciclos de conferencias, jornadas científicas o cursos dirigidos a profesionales de la salud para proporcionar información sobre las actividades de la red y mejorar el conocimiento y la concienciación respecto a la existencia de anemias raras.

WG D-2, Material formativo y educativo. Coordinador: Hospital Clínic

- Elaboración de material formativo y educativo, tanto para profesionales sanitarios, no expertos en las anemias minoritarias, como por pacientes y familiares para incrementar el conocimiento global de las anemias minoritarias.

2. Resultados

Grupo A. Diagnóstico:

A1- Diagnóstico bioquímico y clínico: resultados obtenidos en CATGLOBIN

Desde la primera quincena de enero de 2013 hasta el 5 de noviembre de 2014, se han registrado un total de 1.113 pacientes. El análisis por HPLC ha confirmado la

presencia de talasemia o hemoglobinopatía estructural en 705 de las 1.113 muestras analizadas. Dentro de estos se incluyen 280 bebés detectados en el cribado neonatal y 361 familiares.

Hemos identificado un total de 243 individuos portadores de una talasemia en estado heterocigoto u homocigoto, 368 individuos portadores de una hemoglobinopatía estructural en estado heterocigoto u homocigoto y 94 que comparten ambos síndromes. La caracterización genética se realizó en 491 pacientes de los 705 pacientes estudiados.

De los 1.113 pacientes estudiados, se han diagnosticado un total de 60 enfermos, divididos en: 48 enfermos con hemoglobinopatía y 12 enfermos con talasemia. La hemoglobina S (Hb S) en estado homocigoto o anemia de células falciformes es la forma más común de ECF, habiéndose identificado 32 casos de los 43 pacientes estudiados, que representan un 74,4% (tablas 1 y 2).

MALALTS AMB HEMOGLOBINOPATIES				MALALTS AMB TALASSEMIES					
Malaltia de Cèl·lules Falciformes	43	HOMO S	32	Confirmat HOMO	26	HOMO β^0	4	Confirmat	4
				HOMO	21	β TAL + $\delta\beta$ TAL	2	Confirmat	1
				HOMO S + HETERO 3,7	4	Pendent de confirmació	1		
				HOMO S + HOMO 3,7	1	Confirmat	Pèrdua de 2 al·lels	5	
				Pendent de confirmació	6	$-\alpha^{2,7}/-\alpha^{2,7}$	4		
				Pendent de confirmació	1	$\alpha\alpha/-\alpha^{2EA}$	1		
		β^S/β^+	1	Confirmat	8	Pendent de confirmació*	1		
		β^S/β^C	10	Confirmat	8	Hb H	6		
				β^S/β^C	7				
				$\beta^S/\beta^C + \alpha\alpha/-\alpha 4,2$	1				
Pendent de confirmació	10								
HOMO E	1	Confirmat	1						
HOMO C+ 3,7 HET	1	Confirmat	1						
Doble C/ O-Àrab	2	Confirmat	2						
Hb Köln	1	Confirmat	1						

Tabla 1 y 2. Total de enfermos detectados

A2- Cribado neonatal: resultados obtenidos en la prueba piloto del cribado de la enfermedad de células falciformes

Tabla 3. Resultados obtenidos en la prueba piloto del cribado de la ECF

Desde el 1 de marzo de 2013 hasta el 28 de febrero de 2014, hemos analizado un total de 26.971 bebés.

Se han detectado 10 casos de ECF, que corresponde a una prevalencia de 1/2.697 bebés (0,037%); 2 casos de β -talasemia mayor, con una prevalencia de 1/1.386 bebés (0,007%); 14 casos de sospecha de alfa-talasemia (Hb Barts), con una prevalencia de 1/1.927 bebés (0,052%); 2 casos de síndromes benignos, con una prevalencia de 1/6.743 bebés (0,015%), y 323 casos de portadores en estado heterocigoto de alguna variante de la hemoglobina, con una prevalencia de 1/84 bebés (1,198%).

FENOTIPS	Nº total	%	1 de cada
Malaltia cèl·lules falciformes			
FS - Malaltia cèl·lules falciformes	8	0,030	3.372
FSa - Malaltia cèl·lules falciformes	1	0,004	26.972
FSC - Malaltia de cèl·lules falciformes	1	0,004	26.972
Total- Malaltia cèl·lules falciformes	10	0,037	2.697
Síndromes talassèmics			
F - beta talassèmia major	2	0,007	13.486
FA - Barts* - alfa talassèmia	14	0,052	1.927
Total- síndromes talassèmics	16	0,059	1.686
Síndromes benignes			
FDA	2	0,007	13.486
FCA	2	0,007	13.486
Total síndromes benignes	4	0,015	6.743
Portadors heterozigots			
FAS - Tret falciforme	234	0,868	115
FAC	60	0,222	450
FAD	6	0,022	4.495
FAE	8	0,030	3.372
FAX beta	8	0,030	3.372
FAX alfa	7	0,026	3.853
Total- Portadors heterozigots	323	1,198	84

Tabla 3. Resultados obtenidos en la prueba piloto de cribado del MCF

Además, los estudios familiares de confirmación de bebés portadores de Hb S, aún no completados en todos los casos, han permitido la detección de 4 parejas de riesgo para la ECF (5% del número total de parejas analizadas) y el diagnóstico de un hermano de un año de edad afectado por la ECF y que todavía no había presentado síntomas.

Estos resultados pertenecen a la población neonatal de la zona de influencia de los hospitales que participan en el prueba piloto, lo cual significa un porcentaje de población de riesgo para la ECF superior a la población neonatal de Cataluña. Con el fin de extrapolar estos resultados a la población global en el mismo período del estudio, se han fijado cinco grupos de pacientes según el origen materno de aquellos bebés con alguna hemoglobinopatía en el estudio piloto. Se ha calculado la prevalencia en cada uno de los grupos y se ha extrapolado el número de casos esperados para cada fenotipo en la población global de Cataluña en el mismo período de tiempo que la prueba piloto. En el período de tiempo de la prueba

POBLACIÓ NEONATAL TOTAL*	71975	
ENOTIP	INCIDÈNCIA ESTIMADA	1 DE CADA X
MALALTIA DE CÈL·LULES FALCIFORME	0,0256	3909
BETA TALASSEMIA MAJOR	0,005	20289
ALFA TALASSEMIA (PERDUA 2-3 AL·LELS)	0,041	2448
TRET FALCIFORME	0,693	144
PORTADOR HbC	0,184	544
PORTADOR HbD	0,017	5791
PORTADOR HbE	0,021	4665
PORTADOR HbX - BETA	0,025	3991
PORTADOR HbX - ALFA	0,020	4973
SINDROMES BENIGNES	0,011	9130

piloto se produjeren un total de 71.975 naciments en Catalunya; les prevalències finals estimades per a la població neonatal de Catalunya se mostren en la taula 4.

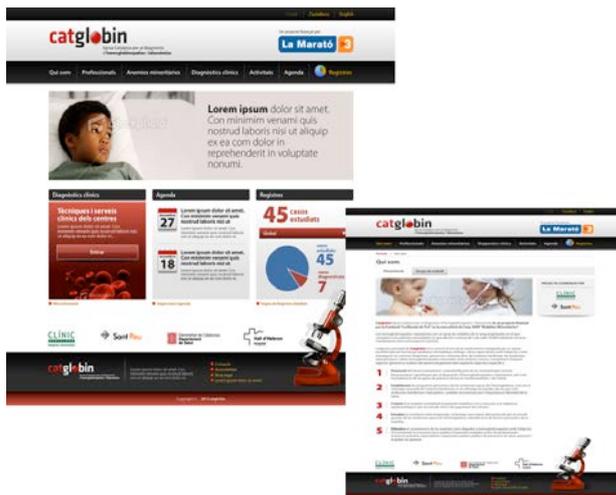
Tabla 4. Prevalències estimades de hemoglobiнопатia en la població neonatal de Catalunya

Grupo C- Registro:

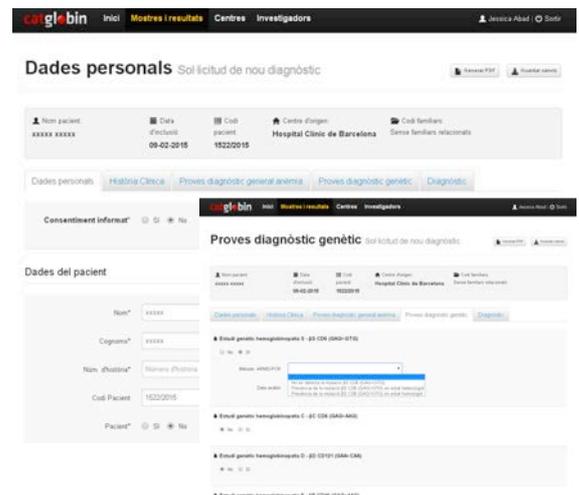
C1- Registro epidemiológico y difusión de los resultados

Este grupo se encargó del diseño y desarrollo de la web del proyecto con entorno público, gestor interno de las muestras, registro epidemiológico y clínico. La página web es de uso público desde la primera quincena de enero de 2013: <http://www.catglobin.cat/>

Parte pública:



Intranet: gestor de muestras y pacientes



Grupo D - Educación y formación:

D1- Sesiones y conferencias

En relación con los objetivos de la educación se han organizado las siguientes actividades:

1ª jornada. Celebrada el 10 de octubre de 2011. Diagnóstico y prevención de hemoglobinopatías.

2ª jornada. Celebrada el 4 de noviembre de 2011. Manejo clínico de la anemia de células falciformes.

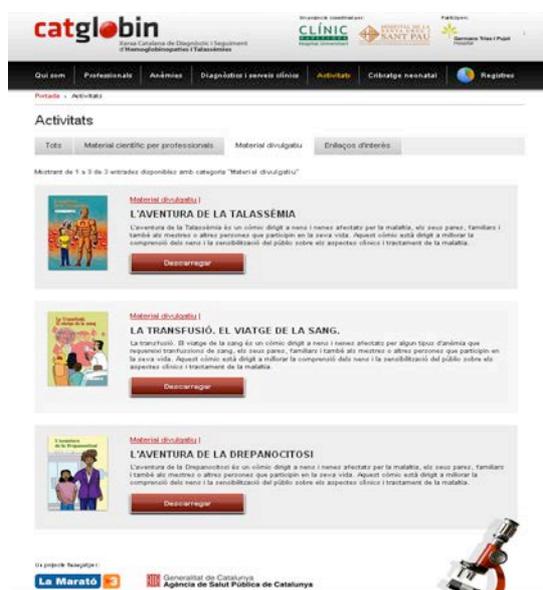
3ª jornada. Celebrada el 1 de diciembre de 2011. Sobrecarga de hierro y agentes quelantes.

4ª jornada. Celebrada el 12 de enero de 2012. Anemias de difícil diagnóstico.

D2- Material educativo

Se han publicado cómics dirigidos a los niños afectados por la enfermedad, a sus padres, familiares y también a los profesores y otras personas involucradas en su vida. Estos cómics están dirigidos a mejorar la comprensión de los niños y la conciencia pública sobre aspectos clínicos y tratamiento de la enfermedad:

<http://www.catglobin.cat/activitats/cat/1/material-divulgatiu>.



D3- Difusión en los medios de comunicación

Con el fin de llegar al público en general y para la difusión de las anemias raras, el coordinador de la red dio una entrevista a la televisión pública de Cataluña:

<https://www.youtube.com/watch?v=dEJExRjAJG4>.

3. Relevancia y posibles implicaciones clínicas de los resultados finales obtenidos

Grupo A- Diagnóstico:

A1- Diagnóstico bioquímico y clínico: resultados obtenidos en CATGLOBIN

Las técnicas desarrolladas en biología molecular han permitido la caracterización del 100% de las mutaciones responsables del fenotipo identificado.

La red multicéntrica, compuesta por un equipo multidisciplinario, permitió el análisis de la asociación genotipo-fenotipo, es decir, la relación de cada mutación con los parámetros hematológicos y las diferentes fracciones de la Hb, además de mejorar el conocimiento de la expresión clínica y su gravedad según las diferentes combinaciones genéticas.

Este programa contribuyó a la actualización de guías de práctica clínica en pacientes adultos y pediátricos que han sido aplicadas en los 60 pacientes enfermos detectados tanto del cribado como por asistencia.

El grupo ha sido reconocido por la Generalitat de Catalunya como grupo SGR en anemias raras (merecedor de apoyo como grupo de investigación). Convocatoria 2014

A2- Cribado neonatal: resultados obtenidos en la prueba piloto de enfermedad de células falciformes

La metodología analítica empleada en el cribado es robusta y adaptada al rendimiento de un programa de cribado neonatal. El sistema tiene capacidad total para cuantificar las hemoglobinas F, A, S, así como otras variantes menos comunes.

Puede determinarse el riesgo de un bebé a padecer un síndrome grave de la hemoglobina, ECF o talasemia, gracias a las técnicas de biología molecular que se han desarrollado i que permiten la caracterización de las mutaciones responsables del fenotipo identificado.

Se ha estimado que la prevalencia de la ECF en la población neonatal de Cataluña es de 1/3.909 bebés (0.026%). Esta prevalencia sitúa la ECF como la segunda enfermedad más prevalente de las actualmente incluidas en el Programa Detección Precoz Neonatal (PDPN). Esto supone que el número anual de casos esperados de ECF y de rasgo falciforme sea de 18,3 bebés y 499 bebés, respectivamente.

La prevalencia, tanto de la ECF como del rasgo falciforme, varía según el hospital, mostrando una distribución heterogénea de Hb S en el área sanitaria de Cataluña. Este hecho es importante a la hora de seleccionar centros de referencia para el seguimiento clínico de los pacientes una vez diagnosticados. Los estudios familiares, tanto de niños afectados de ECF como portadores de alguna hemoglobinopatía en estado heterocigoto han permitido la detección de nuevos casos dentro de la misma familia, así como la detección de 4 parejas de riesgo. De los cuales ha sido posible realizar un adecuado consejo genético y brindar la posibilidad de ofrecer un diagnóstico prenatal en los casos que sea necesario. La implementación del cribado neonatal de la ECF en PDPN no requiere la obtención de una muestra adicional.

Después de analizar los resultados obtenidos en el marco del estudio piloto del CN de la ECF, la Agencia de Salud Pública de Cataluña decidió implementar el cribado neonatal de la enfermedad de células falciformes en el Programa de Detección Precoz Neonatal. Este se realiza oficialmente desde enero de 2015 de forma universal, es decir, a todos los recién nacidos en Cataluña.

Grupo C- Registro:

C1- Registro epidemiológico y difusión de los resultados

La creación del CATGLOBIN ha permitido obtener un registro centralizado de estas enfermedades como herramienta para la vigilancia epidemiológica y los estudios clínicos de seguimiento de cohortes, respondiendo así a la demanda de la Comisión Europea.

La web ha puesto a disposición del usuario el conocimiento de las anemias raras debidas a las hemoglobinopatías, herramienta que permite incrementar la conciencia pública de estas enfermedades entre los profesionales de atención primaria, especialistas, organismos políticos públicos para la promoción de la salud, pacientes y el público en general.

Grupo D- Educación y formación:

D1- Sesiones y conferencias

La organización de jornadas de conferencias en anemias raras, dirigidas tanto a profesionales de la salud que trabajan con estas enfermedades como a profesionales de la atención primaria, han sido claves a la hora de resolver dudas de la enfermedad de células falciformes y del manejo clínico de estos pacientes.

4. Publicaciones o comunicaciones derivadas de esta investigación

María del Mar Mañú Pereira,¹ José Luis Marín Soria,² Jessica Abad López,¹ Victoria Gutiérrez,¹ Laura Olaya,¹ Joan Lluís Vives Corrons¹ (1. Unidad de Eritropatología; 2. Laboratorio de Cribado Neonatal. Hospital Clínic de Barcelona).

Pilot program on neonatal screening for sickle cell disease in Catalonia.

X Annual meeting of “International conference on rare diseases and orphan drugs”. 7-9 October 2014, Ede, The Netherlands.

L Muñoz, G Perea, M Melo*, J Badía*, J Guiu, J Obiols, MM Mañú**, JL Marín***, JLL Vives**. (Laboratorio UDIAT, * Servicio de Pediatría, Corporación Universitaria Parc Taulí, Sabadell; ** Laboratorio de Eritropatología, Centre de Diagnòstic biomèdic, *** Servicio de Bioquímica i Genética molecular, Hospital Clínic Barcelona).

Estudio comparativo entre el cribado neonatal de hemoglobinopatías selectivo en población de riesgo frente al cribado neonatal universal. Experiencia en el Hospital Parc Taulí de Sabadell durante 1 año.

LVI Congreso Nacional Sehh - XXX Congreso Nacional Sehh. 6-8 Noviembre 2014, Madrid, España.

Mañú Pereira M, Marín Soria JL, Abad López A, Vives Corrons JL.

Programa piloto de cribado neonatal de la anemia falciforme en Cataluña.

VII Congreso Nacional del LABORATORIO CLÍNICO. Bilbao, 23 al 25 de octubre de 2013

Abad López J, Mañú Pereira M, Llaudet Planas, Vives Corrons JL

Epidemiología molecular de los síndromes falciformes y talasémicos en Cataluña.

VII Congreso Nacional del LABORATORIO CLÍNICO. Bilbao, 23 al 25 de octubre de 2013