

Análisis de 11 casos de Beta Talasemia en Costa Rica*

DR. MOISÉS ZOMER**

DR. JORGE ELIZONDO**

SR. EVELIO QUESADA***

La talasemia es un padecimiento hereditario poco frecuente en nuestro medio. Se caracteriza por anomalías estructurales eritrocíticas y trastornos en la síntesis de la hemoglobina.

Sus formas de presentación varían desde el portador asintomático hasta la forma severa que necesita frecuentes transfusiones, caracterizada por anemia refractaria y esplenomegalia, con cambios óseos y pobre desarrollo corporal. En la revisión de hemoglobinopatías y trastornos relacionados, publicado por la Organización Mundial de la Salud en 1966 (1), se nota su presencia como esporádica en Costa Rica. Sin embargo, no fue sino hasta 1967 cuando se reportaron los dos primeros casos en el país (2). Desde entonces se han encontrado varios sujetos más con el padecimiento, que son el motivo del presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS

El material de trabajo fue seleccionado de todos los pacientes que fueron referidos al Laboratorio Especial de Hematología del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social, para ser estudiados por anemia. El estudio de talasemia se llevó a cabo en aquellos pacientes que tenían anomalías en los valores de hemoglobina y hematocrito, alteraciones eritrocíticas tales como hipocromía, punteado basófilo, anisocitosis, células en diana, o valores elevados o normales de hierro sérico en presencia de anemia hipocrómica. Todos estos pacientes fueron estudiados por electroforesis en acetato de celulosa a pH: 8.6; con cuantificación de la fracción hemoglobínica A₂ por elución con hidróxido de sodio (3), por lo menos en tres ocasiones, aceptándose como valor definitivo, un promedio de las mismas. Se consideraron anormales aquellos pacientes

* Trabajo realizado en el Laboratorio Especial de Hematología del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social.

** Cátedras de Medicina y Fisiopatología. Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

*** Técnico de Laboratorio Especial de Hematología del Hospital de la Caja Costarricense Seguro Social.

en los que se demostró elevación de la fracción A₂, mayores de 4.5%, y este fue el único criterio usado para diagnóstico definitivo (vide infra).

RESULTADOS

Se encontraron un total de once casos con hemoglobina A₂ elevada. En el cuadro I se resumen los datos hematológicos fundamentales. Todos los pacientes presentaban anemia, a juzgar por los valores de hemoglobina o hematocrito, excepto uno de los casos, que corresponde a un familiar de los primeros casos reportados en el país (paciente A.I.S.). El porcentaje de reticulocitos se encontró elevado en cinco, normal en dos y no fue determinado en cuatro casos. Las anomalías morfológicas eritrocíticas, tales como hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis, células en diana y/o punteado basófilo se hallaron presentes en 9 de los 11 pacientes.

El hierro sérico y la capacidad de fijación del hierro se encontraron normales o altos en 3 de los cuatro enfermos en que se determinaron. En un cuarto caso (J.H.P.) el nivel de hierro era normal, pero la saturación de la transferencia era baja.

Los niveles de hemoglobina A₂ se encontraron elevados en este grupo de pacientes, siendo el valor máximo encontrado de 7% de la hemoglobina total. El valor mínimo fue de 5.15%. El origen de los pacientes se anota también en el cuadro. En cinco pacientes no pudo identificarse más origen que el de ser costarricense por varias generaciones. Dos tenían ascendencia italiana y dos china. Seis de los enfermos eran mujeres y cinco hombres.

DISCUSION Y COMENTARIO

Las hemoglobinas normales del hombre son A, F y A₂. Cada una de ellas está compuesta por dos pares de cadenas polipépticas, que esquemáticamente se representan así:

Hemoglobina	A	α	2	β	2
Hemoglobina	F	α	2	γ	2
Hemoglobina	A ₂	α	2	δ	2

Las letras griegas representan el tipo de cadena, siendo cuatro las sintetizadas por el organismo humano. El número 2 representa el número de cadenas de cada variedad por molécula de hemoglobina, y la letra A significa que la estructura de dicha cadena es la que se encuentra en la hemoglobina del adulto normal.

La hemoglobina A es el componente mayor del adulto, encontrándose las otras dos en cantidades pequeñas. En el feto, la hemoglobina fetal es la predominante.

El concepto talasemia incluye un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizados por una deficiencia en la síntesis de hemoglobina adulta normal, por producción disminuida de una de las cadenas polipépticas de la globina. La talasemia mayor es el estado homocigoto, mientras que la menor representa el estado heterocigoto. Se han observado una gran variación hematológica de los diferentes fenotipos. Existen dos variedades principales de talasemia desde el punto de vista genético: alfa y beta, de acuerdo a la cadena polipéptica de la globina que se encuentre afectada en su síntesis. La variedad alfa debe su existencia a un gen anormal que controla la síntesis de la cadena polipéptica alfa de la globina. En el feto se manifiesta por aumento relativo de la cadena polipéptica gama, componente de la hemoglobina predominante en el feto (hemoglobina fetal o F), produciéndose tetrámeros anormales de cadenas gama ($\gamma 4$ o hemoglobina Barts). Posteriormente en la vida extrauterina, al disminuir la síntesis de hemoglobina fetal, la hemoglobina adulta normal, hemoglobina A, ocupa el lugar que en el feto desempeña la hemoglobina F, llegando a ser el componente principal. Al existir déficit de producción de cadenas alfa, se forman otra clase de tetrámeros, esta vez, de cadena beta ($\beta 4$ o hemoglobina H), ya que la cadena beta, componente normal de la hemoglobina A se produce en exceso respecto a la alfa. El hallazgo de cualquiera de estas hemoglobinas anormales $\gamma 4$ o $\beta 4$, hace el diagnóstico de talasemia en ausencia de otros elementos de sospecha de leucemia, condición ésta, en que se han descrito la existencia de hemoglobina H (4).

En la beta talasemia, la porción hemoglobínica afectada es la síntesis de la cadena polipéptica beta. Su manifestación es extrauterina y aparece conforme la hemoglobina F va siendo sustituida por la hemoglobina adulta normal, que tiene cadenas beta. Al encontrarse deprimida la producción de cadenas beta, los excesos de cadena alfa se combinan con cadenas gama que continúan produciéndose, de allí el aumento de hemoglobina fetal en el talasémico beta. En el momento que se inicia la producción de hemoglobina adulta normal A, también aparece un componente menor, la hemoglobina A₂, compuesta por cadenas alfa y delta. Aquí también, la libre producción de cadenas delta en presencia de síntesis deprimida de cadena beta, ocasiona un aumento en los niveles de la hemoglobina A₂ en los sujetos beta talasémicos, (5-6).

La elevación de los niveles de hemoglobina A₂ sobre los valores normales, se considera como dato diagnóstico de beta talasemia. Los adultos normales tienen concentraciones promedio de 2.19 a 2.89%, mientras que el sujeto con talasemia heterocigoto tiene un promedio de 4.47 a 6.47% (7). Los pacientes seleccionados llenan este requisito. Ninguno era portador de anemia severa, esplenomegalia masiva, ni ningún otro estigma de la talasemia mayor, y todos fueron clasificados como talasemia de tipo menor. Se conoce la existencia de cifras elevadas de hemoglobina A₂ en otras condiciones, pero son excepcionales (8).

Los niveles de hemoglobina A₂ normales no excluyen talasemia, pues algunas pueden ser diagnosticadas por la presencia de niveles de hemoglobina fetal elevados. Por otro lado, existe la llamada talasemia delta, en cuyo caso, la hemoglobina A₂ está prácticamente ausente en la sangre del paciente. Más raras aún, son las talasemias con aparición de otros tipos de hemoglobinas anormales, como las Lepore. Todos los enfermos fueron referidos al Laboratorio de Hematología por una o más de las siguientes razones:

- 1.—Anemia hipocrómica rebelde al tratamiento adecuado con hierro.
- 2.—Alteraciones morfológicas eritrocíticas llamativas.

- 3.—Anemias hipocrómicas con hierros séricos normales o altos.
- 4.—Anemia familiar.
- 5.—Anemia en sujetos de origen extranjero o del Guanacaste.

La presencia de dos sujetos de origen italiano en la muestra, no hace más que confirmar el hecho conocido de que la talasemia es muy frecuente en el área mediterránea. Aunque un poco menos frecuente, también existe talasemia en China (dos sujetos con este origen). Se ha dispuesto en forma separada los dos sujetos provenientes del Guanacaste. En esta provincia se ha encontrado con frecuencia alteraciones hemoglobínicas (9-10). En cinco pacientes no se señala su origen, por ser parte de familias que se encuentran en territorio nacional por varias generaciones. Al presente se ignora si el gen talasémico fue importado o se encontraba en el país antes de la conquista. Los once casos reportados representan nueve grupos familiares independientes.

R E S U M E N :

Se presentan once casos de talasemia beta diagnosticados por aumento en el nivel de hemoglobina A 2. Estos pacientes corresponden a nueve grupos familiares independientes. El cuadro hemático es fundamentalmente el de anemia hipocrómica no corregible con hierro. Dos pacientes son de origen italiano, dos de origen chino, dos de origen guanacasteco y en cinco casos se ignora el origen de la talasemia en esas familias.

S U M M A R Y :

Eleven cases of Beta Thalassemia from nine family groups were detected by increased levels of hemoglobin A 2. The hematological picture is of hypochromic anemia not correctable by iron. Two patients were from Italian origin, two of Chinese stock and two from Guanacaste. In five cases their background is unknown.

CUADRO I

NOMBRE	SEXO	HB (*)	HT%	RET%	ALTERACIONES ERITROCITICAS				FE (**)	C.F.FE (***)	A. 2%	ORIGEN
					HIPO-CROMIA	ANISO Y/O POIQUILO-CITOSIS	CEL. EN DIANA	PUNTEADO BASOFILO				
AJS (1)	F	12.4	41.5	—	—	—	—	—	—	5.18	—	—
MSAB	F	9.9	33	12.0	+	++	—	76.6	258	5.72	—	—
H.M.C.	M	9.2	30	0.6	++	++	+	—	—	5.93	—	—
L.C.M.	F	10.2	33	3.0	—	++	—	238	336	5.90	—	—
J.H.P.	F	9.0	33	4.6	+	+	—	56	384	5.15	—	—
LSMZ (2)	F	9.4	35	4.8	+++	+	—	—	—	6.55	—	GUANACASTE
GQC (2)	M	11.9	37	1.4	—	+	—	—	—	5.46	—	GUANACASTE
P.B. (3)	M	10.5	—	—	—	+	—	—	—	5.58	—	ITALIA
M.M. (3)	F	11.0	—	—	—	+	—	—	—	7.00	—	ITALIA
HASC	M	—	35	—	—	—	—	—	—	6.74	—	CHINA
R.H.G.	M	88.4	32	3.0	—	+	—	52.6	180	5.5	—	CHINA

(1) Familiar del primer caso descrito.

(2) L.C.M.Z. padre de G.Q.C.

(3) P.B. padre de M.M.

(*) Hemoglobina en gramos/100 ml.

(**) Hierro sérico expresado en gamas/100 ml.

(***) Capacidad de fijación de hierro de la transferrina en gamas/100 ml.

BIBLIOGRAFIA :

- 1.—Hemoglobinopathies and allied disorders. Report of a W.H.O. Scientific Group. W.H.O. Technical report series N° 338, Geneva, 1966.
- 2.—ZOMER, M. Y RIVERA, A.
Primer caso de Hemoglobinopatía S-talasemia en Costa Rica. Acta Médica Costarricense 10:71, 1967.
- 3.—NEREMBERG, S. T.
Electrophoresis. A practical laboratory manual. F. A. Davis. Philadelphia, 1966.
- 5.—LEHMANN H. AND HUNTSMAN R. G.
Man's Haemoglobins. North Holland Publishing company. Amsterdam 1966, pág. 162-181.
- 6.—BANNER MAN R. M.
Thalassemia. A survey of some aspects. Grune K. Statton 1961, pág. 50-63.
- 7.—KUNKEL, H. G, CEPPELLINI, R., MÜLLER-EBERHARD, W. Y WOLF, J.
Observations on the minor basic hemoglobin component in blood of normal individuals and patients with thalassemia. J. Clin. Invest. 36:1915, 1957.
- 8.—WEATHERALL, D. J.
The thalassemia syndromes. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1965.
- 9.—ELIZONDO, J. Y SOLANO, L. E.
Hemoglobinopatía S-C. Estudio de una familia costarricense. Acta Médica Cost. 8:15, 1965.
- 10.—SOLANO, L. E., CABEZAS, M., Y ELIZONDO, J.
Estudio sobre drepanocitosis y hemoglobina S. en Santa Cruz de Guanacaste. Acta Méd. Cost. 9:59, 1966.