

## F (Delta-Beta) Talasemia en Costa Rica

DR. GERMAN F. SÁENZ\*

DRA MARÍA DE LOS ANGELES ALVARADO\*

DR. GUIDO ARROYO\*

### INTRODUCCION

La talasemia fue la primera hemopatía para la cual se estableció con seguridad una relación familiar (15). Esta enfermedad, mejor entendida y analizada como síndromes talasémicos, ocupa en frecuencia el segundo lugar en cuanto al desarrollo de anemia microcítica hipocrómica (11), por lo que su diferenciación con la muy común anemia por deficiencia de hierro es de capital importancia, tratándose de dos condiciones clínicas enteramente diferentes en su mecanismo patogénico, evolución, pronóstico y tratamiento (26).

En Costa Rica, a diferencia de lo que ha sucedido con la investigación de hemoglobinas anormales, muy poco se ha realizado en el campo de las talasemias. Y las razones pueden ser varias, aunque nos atrevemos a considerar dos de peso. Por un lado, falta de experiencia y de criterios analíticos para enfocar el problema y, por otro, dificultades de tipo técnico y económico, tan frecuentes en nuestro medio, sea académico o institucional. Solamente sabemos de dos informes sobre la presencia de talasemia en nuestro país. El célebre doctor Wintrobe (25), señala que él observó esta enfermedad en una familia de Costa Rica que era de ascendencia española y escocesa, y el de Zomer et al. (27) quienes reportaron once casos de beta talasemia menor en nueve grupos familiares independientes. Por otra parte, Arends (1) ha recopilado hasta 1971 los informes sobre la presencia de talasemias en poblaciones latinoamericanas. Asimismo, digno es reconocer la escuela hematológica de Echavarría, quien en Colombia ha trabajado con proficuo éxito este fecundo y complejo campo hematológico (10).

En atención al relativo desconocimiento que se tiene de estos trastornos hereditarios, y más aún de su frecuencia en nuestro medio, nos permitimos señalar con un breve resumen los aspectos más sobresalientes de las talasemias, para luego en la discusión enfocar con un poco de detalle la variedad F-talasemia (delta-beta) que constituye el motivo de la presente publicación, aportándose por primera vez en Costa Rica los estudios familiares del caso.

---

\* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

### Generalidades

El término hematológico de talasemia cobija a un grupo de desórdenes hereditarios que se caracterizan por dar origen a un tipo de anemia hipocrómica de pleomorfismo variable tanto clínico, hematológico como genético (9, 14, 28, 30). En términos generales se dice que las formas de talasemia tienen en común una disminución en el grado de síntesis de una o más de las cadenas de polipéptidos que componen la molécula de hemoglobina (3), por lo que se han clasificado de acuerdo con el tipo de polipéptido comprometido en talasemias alfa, beta, delta y delta-beta (13). A pesar de que la hipocromia eritrocítica es una manifestación común de la talasemia, ello no se presenta en todos los tipos. Por ejemplo, en la delta talasemia se compromete únicamente la depresión de una fracción mínima (hemoglobina  $A_2$ ) del total de la síntesis globínica por lo que la hipocromia no se encuentra. También está ausente en un trastorno afín a las talasemias como lo es la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, en donde los heterocigotos (AF) presentan una disminución en la síntesis de cadenas beta y en ocasiones de las delta y, también, la hipocromia puede estar ausente en algunos portadores de alfa y beta talasemias (9). El descubrimiento de la hemoglobina Lepore (variante beta/delta), así como de las alfa talasemias —en las cuales hay producción de hemoglobina Bart ( $\gamma\alpha_4$ ) y de hemoglobina H ( $\beta\alpha_4$ )—, ha demostrado que una hemoglobina anormal puede estar presente en algunas formas de talasemia, así como también la combinación de la misma con variantes de hemoglobina (9, 13, 18, 22, 29).

El cuadro clínico y de laboratorio de las principales formas de talasemia se encuentran ahora mejor definidos (tabla 1). Por lo general, los individuos que poseen un gene de talasemia y un gene normal (heterocigotos) están relativamente poco afectados, y se dice que sufren de una talasemia menor o de un rasgo o tara talasémica. En contraste, los individuos que han heredado 2 o más genes talasémicos sufren un severo deterioro de la síntesis de la hemoglobina y se dice que tienen talasemia mayor.

Sin embargo, las excepciones existen, por lo que todavía al presente se analiza y discute una más precisa delimitación de los varios grados de severidad de los estados heterocigotos y homocigotos así como la interpretación de la base genética de estos desórdenes (13, 17, 18).

Los diferentes tipos de talasemia heterocigota —en la cual el polimorfismo clínico y hematológico es extremo—, pueden ser subdivididos sobre la base de la disminución en el grado de síntesis de la cadena polipeptídica afectada. Con este criterio, pueden ser distinguidas formas silenciosas (20), ligeras o moderadas y severas de estos genes (9). La forma silenciosa de talasemia no produce cambios eritrocíticos y no se encuentra alteración en la concentración de las hemoglobinas  $A_2$  y F. Algunos de los denominados portadores sanos, asintomáticos o con talasémica mínima, pueden caer en esta forma, aunque estas designaciones se aplican usualmente a heterocigotos bien definidos y asintomáticos. La forma silenciosa es detectable sobre todo cuando se combina con otro gene de talasemia (18). Las formas moderadas y severas producen hipocromia celular y diferentes grados de alteración en los niveles de hemoglobinas específicas.

Las formas más comunes de talasemia en todo el mundo son las tipo alfa y beta (4) y dentro de ellas la  $A_2$  —talasemia, término que se usa para referirse a un tipo de beta— talasemia en la que el estado heterocigoto se caracteriza por una elevación de los niveles de la hemoglobina  $A_2$ , valores normales o ligeramente elevados de la hemoglobina F y presencia de hipocromina y de otros cam-

bios eritrocíticos tipo talasémico (tabla 2). La forma homocigota de  $A_2$ -talasemia (o talasemia mayor) es un proceso con anemia severa, esplenomegalia, agrandamiento del hígado, engrosamiento del diploe en huesos largos, hiperpigmentación, fragilidad osmótica disminuida, leucocitosis de tipo leucemoide, eritroblastemia, una peculiar apariencia mongoloide del paciente causada por alargamiento de los huesos craneanos y faciales, y una manifiesta alteración del tamaño, forma y distribución de la hemoglobina en la población eritrocítica. A este patrón genético, clínico y hematológico pertenece el clásico reporte de anemia mediterránea de Cooley y Lee (Cit. en 17) en 1925.

Una forma o variante de beta talasemia caracterizada por valores inusualmente altos de hemoglobina fetal (8 a 36%) y niveles normales de hemoglobina  $A_2$  en heterocigotos, ha venido siendo reportada en la literatura (4, 5, 6, 23, 29), reconociéndose ahora como una forma genéticamente distinta de talasemia (F-talasemia o tipo II de Beta-talasemia) y, en vista de que en esta variedad están afectadas tanto la síntesis de las cadenas beta como de las delta, también se le denomina delta-beta talasemia. Como en toda talasemia menor, se trata de un desorden clínicamente benigno que frecuentemente se detecta a través de un examen de sangre rutinario o por estudios familiares que se practican por alguna otra anomalía. Sin embargo, como ocurre en otros rasgos talasémicos, un pequeño pero significativo número de pacientes tienen un moderado grado de anemia y consecuentemente signos y síntomas atribuibles al desorden hemolítico (17). La alfa talasemia todavía no se ha descrito en nuestro medio. Se trata de variedades con cuadros clínicos y de laboratorio algo diferentes, en donde las características más sobresalientes son (7): ligeros cambios talasémicos en los eritrocitos, niveles normales de hemoglobina F y de hemoglobina  $A_2$ , presencia de cantidades variables de tetrámeros no alfa ( $\beta_4$ ,  $\gamma_4$ ,  $\delta_4$ ), muerte in útero cuando el trastorno es homocigoto para dos genes severos mutacionales, presencia de hemoglobina H cuando hay mezcla heterocigota para una mutación severa más una alfa-talasemia ligera, interacción entre alfa-talasemia y genes alfa mutantes y no interacción entre alfa-talasemia y mutaciones de genes de beta cadenas (9).

Por último, las hemoglobinas Lepore producen síndromes afines a las talasemias, y son el resultado de trastornos genéticos que provocan a diferentes niveles fusiones de los polipéptidos delta y beta. En los estados heterocigotos se presenta una condición talasémica ligera, con niveles de hemoglobina  $A_2$  normales o bajos, hemoglobina F de normal hasta un 12% y hemoglobina Lepore desde 5 a 15%. Las formas homocigotas son muy severas (9).

#### *Patogénesis*

No se halla totalmente aclarada la causa exacta de la destrucción acelerada intramedular de los eritroblastos y el acortamiento de la vida media de los eritrocitos periféricos. Se ha sugerido que el exceso de cadenas alfa libres puede acumularse en beta talasemia (y cadenas beta libres en alfa talasemia), en donde por su inestabilidad primariamente podrían precipitar, siendo destruidas las células que las contienen tanto en médula ósea como en el bazo (23). Los cuerpos rígidos de inclusión (Heinz) así formados ejercen un efecto adverso sobre la membrana eritrocítica y su permeabilidad, haciendo a las células talasémicas susceptibles a fragmentación y secuestro, con destrucción selectiva de las células que los contienen, explicando también ello la existencia del componente hemolítico de la anemia en estos pacientes. El marcado incremento en el número de células circulantes con cuerpos de inclusión después de la esplenectomía soporta este

concepto (4). Asimismo, las mitocondrias de los eritroblastos llegan a sobrecargarse con hierro y la posibilidad que esto resulte en un trastorno de la generación del ATP y una destrucción intramedular también ha sido propuesto (9).

En diversas condiciones clínicas, especialmente en síndromes hemolíticos crónicos, se reconoce que un eritrón grandemente expandido puede producir hasta 8 veces la masa normal diaria de hemoglobina, pero muchos precursores eritrocíticos no sobreviven lo suficiente como para originar elementos anucleados que alcancen la circulación periférica. Los síndromes talasémicos intermedios y mayores presentan esta característica y por ello además de que la síntesis de hemoglobina por célula individual es defectuosa, muchas de las células nucleadas que han sintetizado hemoglobina nunca efectivamente entran a formar parte de la masa eritrocítica circulante. Esta muerte prematura de los precursores nucleados que contienen hemoglobina se refleja clínicamente con el término de eritropoyesis ineficaz (17, 19, 24), y parece, gracias a estudios isotópicos, que esta anomalía afecta principalmente a la población de células que contienen predominantemente hemoglobina A (17). Existe suficiente evidencia experimental (13) de que las talasemias representan defectos en la síntesis de una u otra de las cadenas de polipéptidos de la globina (3), queriéndoseles asociar también un trastorno básico de la maduración de los eritroblastos y un defecto básico de la síntesis del heme. Sin embargo, los defectos en la síntesis del heme representan problemas secundarios probablemente debidos al efecto permanente de la sobrecarga de hierro, la prolongada hipoxia tisular o a la supresión de enzimas de síntesis por un exceso de heme en los eritroblastos en desarrollo. En cuanto a los defectos en la maduración de los eritroblastos no hay suficiente evidencia; sin embargo no se puede descartar que este defecto represente un mecanismo subyacente en una o más variantes de talasemia.

Para explicar el control genético de la producción de hemoglobina y especialmente al posible defecto en talasemia, se ha sugerido que además de los genes estructurales, los cuales determinan la secuencia primaria de los aminoácidos de las proteínas, existen también genes operadores que regulan la actividad de los genes estructurales (y por lo tanto el grado de síntesis proteica), así como también genes reguladores que controlan la actividad de los genes operadores (14, 17, 28). El gene estructural es el que trae la información genética codificada. Este gene es el que ha sufrido mutaciones que pueden dar cadenas anormales (por ejemplo, hemoglobina S). Esta información es pasada al mensajero correspondiente (mRNA), el cual pasa al citoplasma en donde se une a los respectivos polisomas en donde se producirán las cadenas polipeptídicas correspondientes (13). Estas, una vez estructuradas, se combinan entre sí, teniendo como base siempre la cadena alfa para formar las diferentes hemoglobinas. Se ha sugerido que alteraciones mutacionales del mRNA, sean cualitativas como cuantitativas, condicionan en último término las anormalidades en la síntesis de la globina que caracterizan a las talasemias (4, 8, 9, 13).

TABLA 1  
COMPARACION DE LAS TALASEMIAS

FACTORES Y HALLAZGOS	TALASEMIA MENOR	TALASEMIA INTERMEDIA	TALASEMIA MAYOR
Severidad general	Ligera	Moderada	Severa
Genéticos	heterocigotos	mezcla de heterocigotos,* u homocigotos para formas moderadas de talasemia	homocigotos
Hallazgos físicos			
esplenomegalia	0 a +	+ a +++	+++
hepatomegalia	0	0 a +	+++
ictericia	0 (+ rara)	0 a +	+++
cambios esqueléticos	0	+++ a 0	+++ a +
Hallazgos hematológicos			
Hemoglobina (gr/100ml)	10	7 a 10	7
Cambios eritrocíticos	+	++	+++
eritroblastos	0	+ a 0	+++ a +
reticulocitos (%)	5	2 a 10	2 a 15
requerimientos	0	0 a +	+++
Transfusión			

\* 2 diferentes mutaciones implicadas en la síntesis de Hb

HOMOCIGOTO

HETEROCIGOTO

Interacción con variantes de tal.

Síndromes con HhH

Interacción con Hbs anormales

CLINICA

GENETICA

TABLA 2  
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE TALASEMIAS

	ALFA TALASEMIA	A <sub>2</sub> TALASEMIA	F TALASEMIA	A <sub>2</sub> -F TALASEMIA	DELTA TALASEMIA	Hb LEPORE	PERSISTENCIA HEREDI- TARIA DE HbF (TIPO NEGRO)
<b>HETEROCIGOTA</b>							
Morfología eritrocítica	Talasémica	Talasémica	Talasémica	Talasémica	Normal	Talasémica	Normal
Hb A <sub>2</sub>	Normal	Aumentada	Normal o disminuida	aumentada	disminuida	disminuida o normal	Disminuida o normal
Hb F	Normal	Normal o ligeramente elevada	Aumentada, distribución heterogénea	aumentada	Normal	0-12%	5-40% distribución homogénea
Hb anormal	Hb Bart ± HbH ±	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Hb Lepore 5-15%	Ausente
<b>HOMOCIGOTA</b>							
Hb A	Ausente	Disminuido o ausente	Ausente	Ausente	Normal	Ausente	Ausente
Hb A <sub>2</sub>	Ausente	aumentada, Normal o disminuida	Ausente	Disminuida	Ausente	Ausente	Ausente
HbF	Ausente	aumentada	100%	98-99%	Normal	aumentada 73-82%	100%
Hb anormal	Hb Bart hasta 100% algo HbH	Inclusiones de cadenas alfa	Ausente	Ausente	Ausente	Hb Lepore 8.6-27%	Ausente

## MATERIAL Y METODOS

A raíz de una encuesta sobre hemoglobinas anormales realizada en la población estudiantil de ingreso de la Universidad de Costa Rica en 1973, encontramos 3 patrones hemoglobínicos compatibles con la variedad de talasemia delta-beta. Estudiados como fueron los familiares de los 3 propósitos en referencia, se utilizaron las técnicas estándar para cómputo de eritrocitos y leucocitos, hematocrito, hemoglobina, reticulocitos, índices hematimétricos, hierro sérico, fragilidad osmótica, electroforesis de Hb en acetato de celulosa de acuerdo con técnica previamente descrita, cuantificación de la hemoglobina A<sub>2</sub> en acetato de celulosa, estimación de la hemoglobina fetal intraeritrocitaria (2) y medición de la hemoglobina fetal utilizándose una técnica modificada de Singer et al. (2).

El estudio y el reporte de la morfología eritrocítica fue realizado exclusivamente por uno sólo de los autores.

La familia del propósito G. Ch. J. es de raza caucásica, oriunda de la Meseta Central, presentando el padre el trastorno hereditario, siendo aparentemente su ascendencia materna de origen italiano.

La familia del propósito R.H.P., también es caucásica, de la Provincia de San José, y en donde el estudio de la ascendencia de la madre, portadora del trastorno hereditario, señala que sus abuelos paternos eran españoles, francés el abuelo materno y mexicana la abuela materna.

La familia del propósito W.G.S.Z., oriunda de la ciudad de Alajuela, presenta la característica de que el padre, portador del trastorno hereditario, es de piel oscura (parda) cuyo padre caucásico es natural de Costa Rica, mientras su madre, fue hija natural de un marino europeo. La madre del propósito es caucásica.

## RESULTADOS

De acuerdo a lo señalado en las tablas 3, 4 y 5 se encuentran doce casos de F-talasemia heterocigota simple que muestran, en su mayoría, las alteraciones y características que se han señalado para ese tipo de talasemia, destacándose los valores de hemoglobina F que oscilan entre 10.0 y 13.4% y de hemoglobina A<sub>2</sub> de 3.0 a 4.1%, siendo los valores normales para esta fracción hemoglobínica, de acuerdo con el método y las condiciones en que se realizó, de 3.01-4.41% (X=3.71%). Solamente en seis casos se observan valores discretamente bajos tanto de hemoglobina como de hematocrito, con un índice de CHCM ligeramente menor de lo normal. En los pacientes I-2 y II-2, de la familia del propósito R.H.P. II-2, se investigó por mero interés el número de eritrocitos por milímetro cúbico encontrándose como promedio aproximadamente 5,000,000 de eritrocitos y una HCM de 21µg, índice que muestra la mayor desviación de la hemoglobinización en talasemias, pero que no se consigna en los cuadros mencionados por el importante margen de error que conlleva. En el caso II-1 de la misma familia se puede observar que la fragilidad osmótica es normal así como la morfología eritrocítica.









## DISCUSION Y COMENTARIOS

En la actualidad se reconocen muchas formas de expresión del síndrome talasémico, por lo que ahora no es suficiente con establecer que un individuo es portador de talasemia sino que es indispensable clasificarlo dentro de sus variedades clínicas y genéticas, lo cual es importante no sólo desde el punto de vista epidemiológico y genético, sino también para el pronóstico y para el tratamiento (23). Para la correcta tipificación es necesario, además de los parámetros habitualmente utilizados (anemia que no responde a los hematínicos corrientes, microcitosis, hipocromia, leptocitosis, disminución de los índices eritrocíticos y de la fragilidad osmótica de los eritrocitos), recurrir a datos bioquímicos, como son, sideremia normal o alta, aumento o disminución de la hemoglobina  $A_2$ , aumento de la Hb fetal, presencia de tetrámeros de una cadena de polipéptidos de la globina ( $\beta_4$ ,  $\gamma_2$ ,  $\alpha_4$ ) y cambios en las proporciones de las fracciones mayores de la Hb cuando se hereda una hemoglobina anormal junto con uno de los genes talasémicos (21, 28). No todos estos criterios se satisfacen en un determinado paciente, pero deben estar presentes varios de ellos antes de considerar seriamente el diagnóstico de talasemia y en muchos casos el estudio familiar es indispensable para establecerlo con certeza. En el mismo sentido Malamos et al. (16), consideran que como no existe una definición enteramente satisfactoria del término talasemia, es necesario definir al menos el criterio diagnóstico. En este sentido los autores consideran que el diagnóstico de talasemia requiere un mínimo de al menos 2 de los criterios hematológicos (alteraciones morfológicas, resistencia osmótica incrementada e índices hemoglobínicos disminuidos), en combinación con al menos una de las anomalías bioquímicas (incremento de hemoglobinas  $A_2$ , F, Lepore, H o Bart). Los mismos autores consideran que excepcionalmente en ausencia de anomalías bioquímicas detectables, el hallazgo de las 3 anomalías hematológicas en unión de un hierro sérico normal puede ser suficiente para el diagnóstico. En todo caso, los estudios practicados en este trabajo, incluyen todos los parámetros que se exigen para el criterio diagnóstico.

La F-talasemia es una variedad de los síndromes talasémicos, hasta hace relativamente poco bien definida, al comprobarse su específica expresión bioquímica y su particular control genético (21). Los casos que aquí se describen corresponden estrechamente a esa forma de talasemia originalmente descrita por Zuelzer et al. (29), caracterizada en los heterocigotos por valores altos de Hb fetal, usualmente 8 a 36%, niveles normales de hemoglobina  $A_2$ , y que ha venido siendo reportada en griegos, negros y orientales (10, 13), reconociéndole ahora como una forma genéticamente distinta de talasemia. En vista de que en esta variedad de beta talasemia están afectadas tanto la síntesis de las cadenas beta como de las delta, también se le denomina delta-beta talasemia, considerándose que la misma conlleva un defecto molecular más complicado que la PHHbF, con lo cual guarda estrecha semejanza (5, 9, 13, 16, 17, 21). Los cuadros distintivos de esta talasemia (21), son los de cambios eritrocíticos tipo talasémico, ausencia de síntesis de cadenas beta en posición cis, ausencia de síntesis de cadenas delta en posición cis, niveles normales de hemoglobina  $A_2$ , incremento de la síntesis de cadenas gama (HbF) hereditariamente determinado y distribución heterogénea de la Hbfetal en los eritrocitos.

En el común y clásico tipo de  $A_2$ -talasemia, la actividad de los genes delta, en ambas posiciones, cis y trans, tiende hacia la producción de cantidades aumentadas de HbA<sub>2</sub> (21), mientras la HbF se encuentra sólo ocasionalmente elevada, siendo los niveles usuales menores del 5% de la hemoglobina total (22). En contraste, la F-talasemia presenta un diferente patrón hemoglobínico y de producción de Hb fetal. En la condición homocigota de F-talasemia, hay ausencia total

de HbA y A<sub>2</sub> (6), lo cual indica completa supresión de los genes beta y delta. En los dobles heterocigotos A<sub>2</sub> y F-talasemia y F-talasemia hemoglobina S, lo usual también es la ausencia de HbA (5, 12, 21). El déficit absoluto de HbA<sub>2</sub> en dobles heterocigotos para F-talasemia y delta-talasemia, permite suponer que en F-talasemia los genes beta y delta están suprimidos en cis (21). Por otra parte, pareciera que el gene delta trans en F-talasemia se comporta exactamente como el gene delta trans en A<sub>2</sub>-talasemia promoviendo directamente la producción de cantidades incrementadas de cadenas delta. Stamatoyannopoulos et al. (21), consideran que esta hipótesis es compatible con los resultados por ellos encontrados en Grecia, considerando, por lo tanto, que el nivel de HbA<sub>2</sub> en F-talasemia es igual a la mitad de la cantidad que se produce en la A<sub>2</sub>-talasemia. De este modo, en F-talasemia el gene normal delta duplica su grado de síntesis de delta cadenas de una manera similar a como ocurre para ambos genes delta en A<sub>2</sub> talasemia.

Esta forma de talasemia se hereda de la misma manera que la A<sub>2</sub>-talasemia, presentándose en los heterocigotos desde una forma asintomática hasta una anemia ligera, moderada o severa, mientras en los homocigotos es siempre significativa, a pesar de que no es amenazante de la vida (9), ya que es menos severa que la forma homocigótica del tipo A<sub>2</sub>-talasemia. Asimismo formas mezcladas de heterocigotos para F-talasemia y A<sub>2</sub>-talasemia tienen una condición mucho menos severa que la talasemia mayor (21, 29). El curso clínico de la F-talasemia es benigno al igual que el pronóstico, tanto en la forma heterocigota como en la homocigota, y la terapia es generalmente innecesaria en la condición heterocigota. Para el diagnóstico diferencial de este tipo de talasemia con las otras variedades obsérvese la tabla 2, especialmente en lo que se refiere al tipo clásico y más frecuente de A<sub>2</sub>-talasemia y al infrecuente A<sub>2</sub>F-talasemia.

El estudio de laboratorio llevado a cabo en los casos que aquí se relatan nos permiten concluir que en esta variedad se representan en términos generales los mismos tipos de cambios eritrocíticos que se observan en la A<sub>2</sub>-talasemia, es decir hipocromia, microcitos, células en diana, ligera disminución de la CHCM, policromatofilia, anisopoiquilocitosis, leptocitosis, células en cigarro, punteado basófilo, cómputo de reticulocitos normal o ligeramente incrementado, fragilidad osmótica disminuida, hierro sérico normal, niveles aumentados de HbF en un rango del 8-36%, y valores normales de HbA<sub>2</sub>, con oscilaciones de 3.0-4.1%. La tinción histoquímica del frotis sanguíneo demostró que la distribución de la Hb fetal es heterógena en contraste con la distribución homogénea que usualmente se observa en la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (22).

Los niveles elevados de hemoglobina F y los normales de HbA<sub>2</sub> se han visto transmitidos juntos en dos o más generaciones de varias familias (12, 21, 29). Este hecho, obviamente, no lo podemos confirmar plenamente de acuerdo con nuestros hallazgos. En todo caso, los datos aportados en la literatura parecen indicar que en F-talasemia un gene gama permanece activo más allá del nacimiento. Se ha sugerido que en la PHHbF se condiciona el que todos los eritroblastos posean genes gama activos. A la inversa, la heterogeneidad de la Hb fetal en los glóbulos rojos de F-talasemia sugiere ya sea una distribución clonal de los genes gama activos o una activación uniforme de los mismos, asociados a diferencias con la cantidad neta de cadenas gama sintetizadas. Al igual que nosotros, Malamos et al. (16), Zuelzer et al. (29), y Gabuzda et al. (12) encuentran una buena correlación intrafamiliar en los niveles de HbF, así como una diferencia estadísticamente significativa interfamiliar; al menos a si lo fue entre la familia del propósitus W.G.S.Z. y las otras dos.

## RESUMEN

Se describen 12 fenotipos heterocigotos simples de F-talasemia en tres estudios familiares que permiten asociar a los afectados con ancestros de extracción europea. Los individuos con el defecto hereditario presentan los caracteres hematológicos del rasgo, con valores elevados de hemoglobina F y normales de hemoglobina A<sub>2</sub>, alteraciones morfológicas de los eritrocitos, hipocromia, dianocitos, punteado basófilo, fragilidad osmótica reducida y positividad de la prueba para hemoglobina F intraeritrocitaria de tipo distribución heterogénea e hierro sérico normal. Se destaca una alta correlación intrafamiliar en los niveles de hemoglobina F. Se discuten los hallazgos de laboratorio más sobresalientes del defecto, comparándolos con la talasemia clásica (A<sub>2</sub>) y con la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal. Se analiza brevemente la base genética y bioquímica de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—ARENDS, T.  
Hemoglobinopathies and enzyme deficiencies in Latin American populations. Reprinted from ongoing evolution of Latin American populations, Chapter 16, pp. 509-559, 1971.
- 2.—ATWATER, J., AND ERSLEV, A. J.  
Appendix, Chapters A9-A10, 1369-1371 pp. En Williams, J. W., Beutler, E., Erslev, A. J., and Rundles, R. W.: Hematology, XXIV+ 1480 pp. Mc Graw-Hill Book Co., USA.
- 3.—BANK, A., AND MARKS, P. A.  
Excess alfa chain synthesis relative to chain synthesis in thalassaemia major and minor. *Nature*, 212:1198-1200, 1966.
- 4.—BANK, A., AND MARKS, P. A.  
Genetic control of hemoglobin synthesis and the thalassemia syndromes. *Med. Clin. N. A.* 53:875-885, 1969
- 5.—BECKER, G. A., AND ROSSI, E. C.  
The interaction of hereditary persistence of fetal hemoglobin and beta thalassemia. *Ann. Inter. Med.* 65:1071-1075, 1966.
- 6.—BRANCATI, C., BAGLIONI, C.  
Homocygous beta-delta thalassaemia (beta-delta microcythaemia). *Nature*, 212:262-264, 1967.
- 7.—CLEGG, J. B. AND WEATHERALL, D. J.  
Haemoglobin synthesis in alfa-thalassaemia (haemoglobin H disease). *Nature*, 215: 1241-1243, 1967.
- 8.—CLEGG, J. B., WEATHERALL, D. J., NA-NAKORN, S., AND WASI, P.  
Haemoglobin synthesis in Beta-thalassaemia. *Nature*, 220:664-668, 1968.
- 9.—COMINGS, D. E.  
Thalassemia. Chapter 31, 288-349 pp. En Williams, J. W., Beutler, E., Erslev, A. J., and Rundles, R. W.: Hematology, XXIV+ 1480 pp. Mc Gaw-Hill Book Co., USA, 1972.
- 10.—ECHAVARRÍA, A., MOLINA, C., & PELÁEZ, P.  
Talasemia en Colombia. III. Talasemia intermedia. Beta-delta talasemia. *Antioquia Médica*, 20:39-409, 1970.
- 11.—FAIRKANKS, V. F., FAHEY, J. L., AND BEUTLER, E.  
Clinical disorders of iron metabolism. Second edition, IX, 486 pp. Grune & Stratton, Inc., N. Y., 1971.

- 12.—GABUZDA, T. G., NATHAN, D. G., AND GARNER, F. H.  
Thalassemia trait. Genetic combinations of increased fetal and A<sub>2</sub> hemoglobins. *N. Engl. J. Med.* 270:1212-1217, 1964.
- 13.—HUISMAN, T. H.  
Normal and abnormal human hemoglobins, págs. 149-253, en *advances in Clinical Chemistry*, Vol. 15. 1972.
- 14.—LEHMANN, H., AND HUNTSMAN, R. G.  
Man's haemoglobins. XI, 331 pp. J. B. Lippincott Company, 1966.
- 15.—LYNCH, M. J., RAPHAEL, S. S., MELLOR, L. D., SPARE, P. D., AND INWOOD, M. J. H.  
Medical laboratory technology and Clinical Pathology. Second edition, XI+ 1359, W. B. Saunders Company, 1969.
- 16.—MALAMOS, B., FESSAS, P., AND STAMATOYANNOPOULOS, G.  
Types of thalassemia-trait carriers as revealed by a study of their incidence in Greece. *Brit. J. Haemat.* 8:5-14, 1962.
- 17.—NECHELES, T. F., ALLEN, D. M., AND FINKEL, H. E.  
Clinical disorders of hemoglobin structure and synthesis. X+ 220 pp. Appleton-Century-Crofts 1969.
- 18.—PEARSON, H. A.  
Thalassemia intermedia. Genetic and biochemical considerations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 119:390-401, 1964.
- 19.—ROBINSON, S., VANIER, T., DESFORGES, J. F., AND SCHMID, R.  
Jaundice in thalassemia minor. A consequence of "Ineffective erythropoiesis". *New Engl. J. Med.* 267:523-529, 1962.
- 20.—SCHWARTZ, E.  
The silent carrier of beta thalassemia. *New Engl. J. Med.* 281:1327-1333, 1969.
- 21.—STAMATOYANNOPOULOS, G., FESSAS, P., AND PAPTANNOPOULO, T.  
F-thalassemia. A study of thirty-one families with simple heterozygotes and combinations of F-thalassemia with A<sub>2</sub>thalassemia. *Am. J. Med.* 47:194-207, 1969.
- 22.—WEATHERALL, D. J.  
Biochemical phenotypes of thalassemia in the American negro population. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 450-462 pp., 1964.
- 23.—WEINSTEIN, B. I.  
Clasificación de los síndromes talasémicos. *Sangre*, XV:137-148.
- 24.—WICKRAMASINGHE, S. N., MCELWAIN, T. J., VOOPEE, E. H., AND HARDISTY, R. M.  
Proliferation of erythroblasts in beta-thalassaemia. *Brit. J. Haemat.* 19:719-727, 1970.
- 25.—WINTROBE, M. M.  
*Hematología Clínica*. Tomo segundo, II edición, XX+ 1176 pp. Intermédica, Buenos Aires, 1961.
- 26.—WORLD HEALTH ORGANIZATION.  
Hemoglobinopathies and allied disorders. *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.* 338, 1966.
- 27.—ZOMER, M., ELIZONDO, J., & QUESADA, E.  
Análisis de 11 casos de beta talasemia en Costa Rica. *Acta. Méd. Cost.* 16:129-134 1973.
- 28.—ZUCKERKANDL, E.  
Controler-gene diseases: The operon model as applied to beta-thalassemia, familial fetal hemoglobinemia and the normal switch from the production of fetal hemoglobin to that of adult hemoglobin. *J. Mol. Biol.* 8:128-147, 1964.
- 29.—ZUELZER, W. W., ROBINSON, A. R., AND BOOKER, C. R.  
Reciprocal relationship of hemaglobins A<sub>2</sub> and F in beta beta chain thalassemias, a key to the genetic control hemoglobin F. *J. Hemat.* XVII:393-408, 1961.