

Síndromes Drepanocíticos en Costa Rica

IV. Hemoglobina S/beta-delta Talasemia (S/F-talasemia)

DR. GERMAN F. SÁENZ *

DR. GERMAN SÁNCHEZ **

DR. BERNAL MONGE **

INTRODUCCION

En Costa Rica se han descrito los síndromes talasémicos más frecuentes. Zomer et al. (27) reportan en 1973 once casos de beta-talasemia menor de la variedad clásica con Hb A₂ alta en nueve grupos familiares independientes. En 1974, Sáenz et al. (19), señalan 12 fenotipos heterocigotos simples de F-talasemia (beta-delta) en tres estudios familiares. En 1975, Sáenz et al. (20), describen el primer caso de talasemia mayor (Cooley) de la variedad beta +—talasemia tipo Sicilia. En relación a dobles heterocigotos para gene de talasemia beta y una variante anormal de la Hb, Zomer y Rivera (25), comunican en 1967 el primer caso de hemoglobinopatía S/talasemia, aparentemente S/beta-talasemia de la variedad A₂ alta.

A pesar de que en la práctica diaria se observan casos definidos de S/talasemia A₂, el problema no ha sido abordado con el interés que se amerita, si observamos que los genes talasémicos y, en especial, la alta frecuencia de hemoglobinas anormales en nuestro medio (5,7,15,16,17,18), permiten esperar una importante incidencia de estos trastornos dobles heterocigotos. Hasta el presente, en Costa Rica se ha reportado los siguientes síndromes drepanocíticos: S/talasemia (25), enfermedad S/C (6) y S/Korle-Bu (8).

Con el deseo de continuar señalando la presencia de los diferentes síndromes drepanocíticos en nuestro país, nos hemos preocupado de comunicar nuestro primer trabajo concreto al respecto, señalándose el hallazgo de una paciente portadora de Hb S combinada con F-talasemia (S/beta-delta), así como también el estudio hemoglobínico de sus padres.

MATERIAL Y METODOS

Los diferentes análisis hematológicos se llevaron a cabo de acuerdo con las técnicas conocidas. La electroforesis de Hb se realizó tanto en membranas de acetato de celulosa a pH 8.6 como en geles de agar en bofer de citrato pH 6.2. La Hb F se cuantificó de acuerdo con el método de Singer et al. (21), y la solu-

* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Hospital San Juan de Dios.

** Servicio de Hematología, Hospital Dr. Calderón Guardia, C.C.S.S.

bilidad con el de Nalbadian et al. (12). Los cuerpos de inclusión se investigaron con azul cresil al 1% y los de Heinz con violeta de metilo al 0.5% (14). Para la evaluación de la Hb F intraeritrocitaria se siguió la técnica de Betke ligeramente modificada (2). La cuantificación de haptoglobinas se hizo de acuerdo con un método previamente reportado (1). El reporte de la morfología eritrocitaria fue ejecutado por uno solo de los autores.

RESUMEN DEL CASO

La propositus (O.S.O.), mestiza, nació en San José el 15-5-60; 14 años (1-2-75), actual 15 años. Dx ingreso: Hepatitis viral y Anemia en estudio (desde 1966). Historia familiar: al final. A los 2 años internada en el Hospital San Juan de Dios para hernioplastia umbilical. Desde la edad de 4 años en tx por "anemia", no transfusiones. Desde hace 2 años dolor óseo leve en Miembros Inferiores. Menarca 13 años, desarrollo normal, nulípara. Desde hace 3 días astenia, adinamia, hiporexia, febrícula, dolor en hipocondrio izquierdo, palidez y coluria. T 37, P 100, r 27, peso 60 kg, altura 1.66 m. mestiza, esclera icterica, pálida, aumento difuso del tiroides, cardiopulmonar normal, hígado al reborde, bazo a 8 cm BRCI, aumentado de consistencia, no doloroso. Genitales normales, extremidad no edema ni úlceras, F de Ojo: normal.

Lab 4-2-75: Hb 10, Hto 34, Ret 6, VES 77, L 8400, Eo 4, S 70, L23, M 3, Plaquetas 234.000; NU 20, Cret 0,7, Ac Urico 4.7, TP y TTP normales. F. Alc. 3.5, S GOT 52, SGPT 40, BT 2.96, BD 0.42, PT 7.8, Alb. 4.6, Glo 3.2, Glic 68, A Rh positivo, VDRL, FeS 108, CF 330, Is 33%, Drepanoc. positivos, Orina y heces normales. M.O.= reacción normoblástica con raros cambios megaloblastoides, Hemosiderina moderadamente aumentada (+ + +). Electrof. proteínas= alb 3,75, alfa₁ 0.52, alfa₂ 0.7, betas 1.05, gamas 1.78.

Hallazgos hemoglobínicos de rutina y de Bioquímica hematológica en tablas 1 y 2.

ECG normal; Cráneo=leve aumento del diploe, tórax y huesos largos normales, Abdomen: sombra del bazo.

Historia Familiar: Madre, N.O.L., 38 años, nacida en Santa Cruz, Guanacaste, aspecto negroide, sus padres guanacastecos, tres hermanos (Fem. 32, masc. 30, fem. 21 años), morenos claros, no antecedentes ictericos, anémicos, transfusionales, de colicistopatía o úlcera de pierna. Padre, A.S.P., 36 años, caucásico, nacido en Santa Ana, San José, sus padres sanos, blancos, no antecedentes de ascendencia europea ni mediterránea, tiene 3 hermanos blancos normales. Con la madre de la paciente sólo tiene una hija (que es la propositus).

RESULTADOS

De acuerdo con lo señalado en las tablas 1 y 2 se demuestran los siguientes hechos: el padre de la propositus es un portador de gene talasémico beta-delta, tanto por los valores de las Hbs F y A₂ como por la morfología eritrocítica característica de los síndromes talasémicos menores, la fragilidad osmótica obtenida, el valor del FeS, la distribución eritrocítica de la Hb y F y la cifra de reticulocitos. La madre, por otra parte, presenta un fenotipo hemoglobínico simple AS, sin cambios eritrocíticos, con inducción positiva para drepanocitos, la fragilidad osmótica disminuida, la cifra de reticulocitos ligeramente aumentada, las Hbs F y A₂ normales y el porcentaje de solubilidad de la ferrohémoglobina dentro de los límites aceptados para la tara AS (1).

TABLA 2

VALORES HEMATOLOGICOS DE LA FAMILIA DEL PROPOSITUS O.S.O.

Designación	Solubilidad ferroHb (2.24M)	Bilirrubina total (mg/dl)	Haptoglobinas (mg/dl)	FeS (mcg/dl)	Inducción drepanocitos	Cuerpos Inclusión	Cuerpos Heinz
I-1	97	1.1	150	120	—	—	—
I-2	25	0.8	100	96	+	—	—
II-1	16	3.5*	0	76	+	—	—

* 2.9 de tipo indirecto.

La propositus (O.S.O), único hijo del matrimonio, nos señala una anemia de ligera a moderada, con alta reticulocitosis, un patrón electroforético S+F, tanto en medio alcalino como en ácido, sin trazas de Hb A y valores normales de A₂, con niveles de F de 34.0%; niveles que, por diferencia aproximada, indican un 63% de Hb S en sus hemolisados. Se destaca, asimismo, una fragilidad osmótica muy disminuida, FeS normal, distribución totalmente heterogénea de la Hb F, baja solubilidad de la hemoglobina reducida (16%) casi cercana al valor máximo observado en patrones SS; haptoglobinas de 0 mg/dl, drepanocitos positivos, hiperbilirrubinemia de tipo indirecto, y una morfología eritrocítica muy aberrante y sugestiva de síndrome talasémico, con escasos elementos drepanocíticos y drepanocitoides en las preparaciones directas de sangre recién obtenidas.

En los tres casos analizados no se observaron cuerpos de inclusión (HbH) ni cuerpos de Heinz.

DISCUSION Y COMENTARIOS

La F-talasemia menor es una variedad de los síndromes talasémicos hasta hace poco bien definida (23), a diferencia del tipo clásico con Hb A₂ alta. En el estudio que nos preocupa, el padre de la paciente es poseedor de este tipo de talasemia que ya ha sido descrito en nuestro medio (19), y que se caracteriza en los heterocigotos por altos valores de Hb F, usualmente de 8 a 36% (5) —siendo el rango frecuente de 5 a 15% (9)—, y niveles normales de Hb A₂. En vista de que en esta variedad de beta talasemia están afectadas tanto la síntesis de cadenas beta como de las delta, se le denomina con más propiedad beta-delta talasemia, considerándose que la misma es el producto de una lesión molecular que suprime completamente la producción de las cadenas antes aludidas en la posición *cis* del determinante, con incremento de la síntesis de Hb_{gama} en los loci correspondientes, es decir, que la mayor producción de cadenas gama en este padecimiento se

halla aparentemente dirigida por ambos loci, HbG *gama* y HbA *gama*, con una relación G*gama*: A *gama* (2:3) semejante a la encontrada en la Hb F de adultos normales (9). La F-talasemia, guarda una gran semejanza, al menos analítica, con la PHHbF (3,10,13,23) por lo que siempre debe hacerse la distinción.

La madre de la propositus resultó ser una portadora de Hb S (AS), con todas las características de esta condición y que en cuanto a incidencia y problema nacional puede el lector hallar amplia información en trabajos publicados al respecto (5, 7, 15, 16, 17, 18).

La paciente O.S.O., objeto de la presente publicación, heredó, pues, un gene F-talasémico de su padre y un gene beta^S de su madre, resultando por ello ser poseedora de una rara condición heterocigótica doble S/beta-delta talasemia, que es la primera vez que se describe en Costa Rica.

En la mayoría de los patrones de S/talasemia, los análisis de Hb revelan un alto porcentaje de la Hb variante anormal (60 - 80%) (9,13), siendo variables los niveles de las otras hemoglobinas. Cuando hablamos de S/beta-talasemia clásica (A₂ alta), es bueno recordar los tres patrones que señalan Necheles et al. (-13):

1. S + A + F (S en forma predominante, A de 6 a 40% y A₂ y F incrementadas)
2. S + F (A₂ y F incrementadas y no hay A)
3. S + A + F (similar al tipo 1, excepto que la F forma el mayor componente de la Hb total y la A₂ no está incrementada).

Los autores consideran que el último tipo mencionado se halla asociado a la variedad de beta-talasemia con F alta, constituyendo una enfermedad que usualmente provoca una forma ligera o moderada de síndrome microdrepanocítico, contrario de lo que sucede en la combinación del gen talasémico clásico con A₂ alta y Hb S, que recuerda en mucho el cuadro clínico de la drepanocitosis. No deja de llamar la atención el hecho de que en el doble heterocigoto S/beta-delta talasemia, lo usual sea la ausencia de Hb A (9, 22, 24), tal y como pudo constatarse en la propositus, gracias en especial al uso de geles de agarose la electroforesis. Por tal motivo, en gran medida es discutible que el fenotipo S/F-talasemia pueda corresponder al tipo 3 que indican Necheles et al. Ello nos induce a pensar que nuestro caso debería consignarse como S/beta-delta^O talasemia (alta alfa, beta^S (beta-delta)^{tal^O}) al no encontrarse Hb A (4), lo que se traduce en un aumento de la HbS (63%), altos niveles de Hb F (34%) y normales de Hb A₂ (3.0%), con un trastorno hematológico de manifestación moderada al presente, sin que se puedan excluir complicaciones en el pasado o en el futuro. Al respecto Necheles et al. (13), señalan para enfermedad S/beta-talasemia clásica lo siguiente: las complicaciones de la S/Beta-talasemia, siendo similares a la drepanocitosis son de menor intensidad. Son frecuentes la hematuria y la disfunción renal. Se ha reportado necrosis de cabeza de fémur y el embarazo parece ser relativamente peligroso tanto para el feto como para la madre. La sobrevida es mejor que la que se observa tanto en SS como en el Cooley. Una gran proporción de los pacientes alcanzan la cuarta y quinta décadas de la vida, y a menudo ellos son capaces de procrear. La muerte frecuentemente es causada por trombosis intravascular y complicaciones cardíacas, las cuales son relativamente comunes en los pacientes de más edad. La autopsia generalmente revela cardiomegalia, hemosiderosis hepática y esplénica. Los cambios patológicos, excepto por la esplenomegalia, son indistinguibles de los observados en la enfermedad drepanocítica,

Finalmente, digno es de mencionarse el hecho práctico —ya reinterado— de que la composición hemoglobínica en síndromes S/talasémicos puede ser indistinguible de la que se observa en la drepanocitosis (SS), cuando se trata de patrones S + F, tal y como sucedió en el propositus, por lo que ante esta circunstancia se deben imponer cuidadosamente estudios hematológicos y clínicos en unión de un insoslayable análisis familiar.

RESUMEN

Se describe el primer caso de asociación doble heterocigota de Hb S/beta-delta talasemia en una paciente de 15 años de edad, siendo su padre poseedor de un gene simple de beta-delta talasemia y, su madre, del razgo de Hb S (AS). El propositus presenta un patrón electroforético S + F, tanto en acetato de celulosa como en geles de agar, con Hb A₂ normal. Se analiza brevemente la base genética y bioquímica de los defectos hereditarios implicados en el caso y se señala la importancia de identificar plenamente los patrones hemoglobínicos del tipo S + F.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ATMELLA, F., G. F. SÁENZ & J. JIMENEZ.:
Estimación cuantitativa de haptoglobinas séricas en adultos normales de ambos sexos. *Acta Méd. Cost.* 15 (3): 175-188, 1972.
- 2.—ATWATER, J. & A. J. ERSLEV.:
Appendix, Chapter A₀-A₁₀, 1369-1371 pp. En Williams, J. W., E. Beutler, A. J. Erslev and R. W. Rundles: *Hematology*, XXIV + 1480 pp. Mc Graw-Hill Book Co., 1972.
- 3.—BECKER, G. A. AND E. C. ROSSI.:
The interaction of hereditary persistence of fetal hemoglobin and beta thalassemia. *Ann. Inter. Med.* 65:1071-1075, 1966.
- 4.—BOOKCHIN, M. AND R. L. NAGEL.:
Interactions between human hemoglobins: Sickling and related phenomena. 577-595 pp. En Miescher, P. A. and Jaffé, E. R.: *Semin. Hematol.* Vol. XI, N° 4 Grune & Stratton, Inc., 1974.
- 5.—ECHAVARRIA, A., C. MOLINA & P. PELAEZ.:
Talasemia en Colombia. III. Talasemia intermedia. Beta-delta talasemia. *Antioquía Médica*, 20:390-409, 1970.
- 6.—ELIZONDO, J. & L. SOLANO.:
Hemoglobinopatía S-C. Estudio de una familia costarricense. *Act. Méd. Cost.* 8:15-22, 1965.
- 7.—ELIZONDO, J. & M. ZOMER.:
Hemoglobinas anormales en la población asegurada costarricense. *Acta Méd. Cost.* 13(3):249-255, 1970.
Hallazgo de la Hb Korle-Bu (Alfa, Beta, 75 asp.-asn) en Costa Rica.
- 8.—EZONDO, J., G. F. SÁENZ, M. A. ALVARADO, M. RAMÓN.:
(En Prensa: SANGRE).
- 9.—HUISMAN, T. H.:
Normal and abnormal human hemoglobins, págs. 149-253, en *Advances in Clinical Chemistry*, Vol. 15, 1972.
- 10.—MALAMOS, B., PH. FESSAS, & G. STAMATOYANNOPOULOS.:
Types of thlassemia-trait carries as revealed by a study of their incidence in Greece. *Brit. J. Haemat.* ,8:5-14, 1962.

- 11.—MIALE, J. B.:
Laboratory Medicine Hematology, 3 Th-Ed; X + 1257 pp. C. B. Mosby Co. Saint Louis, USA.
- 12.—NALBANDIAN, R. M., B. M. NICHOLS, F. R. CAMP, J. M. LUSHER, N. F. CONTE, R. L. HENRY & P. L. WOLF.:
Dithionite tube test-A rapid, inexpensive technique for the detection of hemoglobin S and non-S sickling hemoglobin. Clin. Csem. 17(10):1028-1032, 1971.
- 13.—NEHELES, T. F., D. M. ALLEN & H. E. FINKEL.:
Clinical disorders of hemoglobin structure and synthesis.
X + 220 pp. Appleton-Century-Crofts, 1969.
- 14.—PAPAYANNOPOULOU, T. & G. STAMATOYANNOPOULOS.:
Stains for inclusion bodies. C.R.C. Critical reviews in Clinical Laboratory Sciences. 70-72 pp., Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, 1973.
- 15.—RIVERA, A. & G. F. SÁENZ.:
Datos numéricos y estadísticos mínimos sobre la incidencia de hemoglobinas anormales en Costa Rica. Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños, 3(2):95-106, 1968.
- 16.—SÁENZ, G. F., G. ARROYO, A. GUTIÉRREZ, E. BILLA, M. BARRENECHEA, J. JIMÉNEZ & E. VALENCIANO.:
Investigación de hemoglobinas anormales en población de raza negra costarricense. Rev. Biol. Trop. 19(1,2):251-256, 1971.
- 17.—SÁENZ, G. F., M. A. ALVARADO, F. ATMELLA, G. ARROYO & R. JIMÉNEZ.:
Investigación de hemoglobinas anormales en población costarricense del Guanacaste. Acta Méd. Cost. 16(2):147-159, 1973.
- 18.—SÁENZ, G. F., G. ARROYO, M. A. ALVARADO, G. MONTERO, J. JIMÉNEZ & E. VALENCIANO.:
Hemoglobinas anormales en una población estudiantil universitaria. Rev. Biol. Trop. 21(2):417-424, 1974.
- 19.—SÁENZ, G. F., M. A. ALVARADO & G. ARROYO.:
F(Delta-Beta) talasemia en Costa Rica. Acta Méd. Cost. 17(1):63-76, 1974.
- 20.—SÁENZ, G. F., B. MONGE, G. ARROYO, M. A. ALVARADO.:
Enfermedad de Cooley (Beta+—Talasemia Mayor) en Costa Rica (En Prensa: SANGRE).
- 21.—SÁENZ, G. F., B. MONGE, G. ARROYO & M. A. ALVARADO.:
Primer homocigótico de B-talasemia Mayor Tipo Sicilia (Beta+) en Costa Rica. (En Prensa: SANGRE).
- 22.—SINGER, K., A. I. CHERNOFF & L. SINGER.:
Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. Blood 6:413-428, 1951.
- 23.—STAMATOYANNOPOULOS, G., C. SOFRONIADOU & A. AKRIVAKIS.:
Absence of hemoglobin a in double heterozygote for F-Thalassemia and hemoglobin S. Blood 30:772-776, 1967.
- 24.—STAMATOYANNOPOULOS, G., PH. FESSAS & T. PAPTANNOPOULO.:
F-Thalassemia. A study of thirty-one families with simple heterozygotes and combinations of F-thalassemia. Am. J. Med. 47:194-207, 1969.
- 25.—WENT, L. N. & J. E. MACIVER.:
An unusual type of hemoglobinopathy resembling sickle cellthalassemia disease in a Jamaican family. Blood, 14:559-568, 1958.
- 26.—ZOMER, M. & A. RIVERA.:
Primer caso de Hemoglobinopatía S-talasemia en Costa Rica. Acta Méd. Cost. 10(1): 71-87, 1967.
- 27.—ZOMER, M., J. ELIZONDO, & E. QUESADA.:
Análisis de 11 casos de beta talasemia en Costa Rica. Acta Méd. Cost. 16:129-134, 1973.