

SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS EN POBLACIÓN DE LA PROVINCIA DE PUNTARENAS

DR. GERMAN F. SAENZ*
DR. MARIO CHAVES*
DRA. ELIZABETH CASTRO**
DRA. MARIETTA RAMON***
DR. MARTIN BARBOZA**
SR. JAVIER JIMENEZ*
SR. ALBERTO G. MONTERO*
DR. GUIDO ARROYO*
DR. ELIECER VALENCIANO*

RESUMEN

En 54 síndromes drepanocíticos (14 SS, 38 AS, y dos SC) estudiados en individuos oriundos de la Provincia de Puntarenas, Costa Rica, con edades entre uno y 65 años, fue posible determinar las características fenotípicas y/o genotípicas de su hemoglobiograma, destacándose en particular la existencia concomitante de α -tal 2 (α^+ -tal) en un número significativo de fenotipos AS (21⁰/o) y de SS (28.6⁰/o).

En estos últimos se observan valores promedio mayores de Hb, Hto y de Hb F y, menores de reticulocitos, DI y del índice CHCM, respecto de la anemia drepanocítica no complicada con genes de alfa-tal. Se hizo evidente una alta prevalencia de deficiencia de hierro (38⁰/o) en los pacientes homocigotos SS, y en un 15⁰/o de toda la población estudiada (n = 54) se pudo detectar niveles disminuidos de los folatos séricos.

SUMMARY

In a study of 54 drepanocytic syndromes (14 SS, 39 AS and 2 SC) from Puntarenas, Costa Rica, whose age range was 1-65 years it was possible to determine the phenotypic and/or genotypic characteristics of their hemoglobinogram. In a significant number of AS (21⁰/o) and SS (28.6⁰/o) phenotypes, a noteworthy finding was the concomitant existence of α -tal 2 (α^+ -tal). In these latter the average values of hemoglobin, hematocrit and Hb F were higher than those found in drepanocytic anemia without α -tal complication, while the reticulocyte count, the DI and the CHCM index were lower. A high incidence of iron deficiency (38⁰/o) was evident among the homozygous SS patients. In a 15⁰/o of the whole population studied (n = 54) it was possible to determine low levels of serum folates.

INTRODUCCION

En la presente comunicación se relatan los hallazgos hematológicos obtenidos en un estudio de 54 síndromes drepanocíticos de personas oriundas de la Provincia de Puntarenas,

intentándose tipificar las características hemoglobínicas que les caracterizan y compararlas con patrones análogos citados en la literatura, con la presencia concomitante de alfa-talasemia (α -tal) y con la deficiencia de hierro.

MATERIAL Y METODOS

El material humano estuvo constituido por 54 individuos con diversos síndromes drepanocíticos, de edades comprendidas entre 1 y 65 años (Cuadro I), que asistían regularmente al Hospital Monseñor Sanabria de la Provincia de Puntarenas de 1977 a 1982, o que se detectaron a través de estudios familiares. Al momento del particular estudio

* Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA); Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

** Laboratorio Clínico, Hospital Monseñor Sanabria (C.C.S.S.).

*** Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios.

hematológico, ninguna paciente con síndrome drepanocítico mayor (por Ej.: HbSS) se encontraba en condiciones de gravidez, ni habían recibido —hombres o mujeres—, transfusión sanguínea, al menos en los tres meses previos a su estudio. Los criterios diagnósticos para definir los diferentes fenotipos drepanocíticos se hallan citados en la literatura (18,20) y en un trabajo nacional (11). Para la hematología de rutina se siguieron los métodos estándares. La HbF se midió de acuerdo con el método de Singer et al. (21) y el porcentaje de drepanocitos irreversibles (DI) por el procedimiento de Serjeant et al. (16). Las Hbs A₂ y S se cuantificaron por elución luego de la electroforesis en acetato de celulosa y tampón de tris edta borato (14). La prueba de solubilidad fue la de Nalbandian et al. (8) y la electroforesis de la Hb se efectuó en el mismo medio de sostén y tampón citados a pH 8.6, y en gel de agar ácido, en tampón de ácido cítrico-citrato, a pH 6.1 (14). Las determinaciones de hierro sérico (FeS) y de la capacidad total de fijación del hierro al suero (CTFFeS) se efectuaron de acuerdo con los procedimientos de Bealey et al. (1). Las haptoglobinas se midieron con el método de absorción en columnas de gel (14); la vitamina B₁₂ y los folatos séricos se estudiaron por los métodos microbiológicos que utilizan *Lactobacillus*, de acuerdo a la normalización que mantiene el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios (normales = Folatos 5–20 ng/ml; B₁₂ = 150–1050 pg/ml).

RESULTADOS

De los 54 síndromes de HbS que se lograron estudiar, 14 correspondieron a la enfermedad homocigota por HbS (Hb SS), 38 al rasgo de la Hb S (fenotipo AS) y dos casos fueron doble heterocigotos para Hbs S y C (fenotipo SC).

Cuadro I

EDAD Y DISTRIBUCION DEL SEXO EN 54 PACIENTES CON SINDROMES DREPANOCITICOS

Grupo etario (años)	SS			SC			AS		
	♂	♀	total	♂	♀	total	♂	♀	total
0-9	3	2	5				2	2	4
10-19	1	6	7				5	3	8
20-29	1		1	2		2	5	6	11
30-39	1		1					5	5
40-49							2	5	7
50-59								1	1
60+							2		2
Total	6	81	14			2	16	22	38

En los 14 casos drepanocíticos se logró demostrar los siguientes valores hematológicos:

hb (g/dl) =	7.9 ± 1.4	(n = 13)
Hto (°/o) =	25.2 ± 3.5	(n = 14)
CHCM (°/o) =	31.4 ± 1.3	(n = 13)
Reticulocitos (°/o) =	10.2 ± 4.2	(n = 14)
DI (°/o) =	12.4 ± 6.6	(n = 13)
HbF (°/o) =	10.6 ± 5.0	(n = 14)
HbA ₂ (°/o) =	3.5 ± 0.33	(n = 14)
FeS (mcg/dl) =	75.0 ± 31.1	(n = 11)
CTFFeS (mcg/dl) =	328.2 ± 69.8	(n = 11)
IS (°/o) =	25.2 ± 12.7	(n = 11)
Folatos séricos (ng/ml) =	14.7 ± 9.4	(n = 11)
Vit. B ₁₂ (pg/ml) =	670.0 ± 254.6	(n = 11)

Tres pacientes presentaron un IS menor de 16°/o (6, 8, y 9.2°/o), correspondiendo a niños de 3 y 10 años y a un varón de 33 años, respectivamente. En un varón de 6 años y en otro de 20 se encontraron valores ligeramente disminuidos de folatos séricos (3.1 y 4.4 ng/ml). En ningún caso se observó deficiencia de Vit. B₁₂.

En 4 sujetos de estos 14 drepanocíticos, los niveles de Hb total fueron superiores a 9.0 g/dl. Los hallazgos promedios de estos 4 casos fueron los siguientes:

Hb (g/dl) =	9.55
Hto (°/o) =	29.1
CHCM (°/o) =	30.4
HbF (°/o) =	14.6
HbA ₂ (°/o) =	3.1
FeS (mcg/dl) =	79.8

Los 38 casos AS se dividieron en dos grupos (Cuadro 2) de acuerdo a la concentración relativa de la HbS. Uno en el cual los valores HbS fueron mayores de 34°/o y otro en donde el porcentaje fue menor de 34. En el primero, dos casos (5,3°/o) con deficiencia de hierro no fueron incluidos, perteneciendo el hallazgo a pacientes del sexo femenino de 1 y 29 años. Se encontró un total de 6 casos con deficiencia de folatos (15.8°/o) y, en los que se realizó la cuantificación (30/38), no hubo ninguno con valores bajos de vitamina B₁₂. En dos pacientes se logró demostrar la existencia de la doble condición heterocigota SC con valores promedio de 14.0 g/dl, CHCM de 35°/o, retis de 3.5°/o, HbF de 3.6°/o, y una concentración relativa de HbS de 48°/o, no evidenciándose DI en los frotis.

DISCUSION

Se designan como síndromes drepanocíticos a aquellos fenotipos hemoglobínicos en donde existe HbS (alfa₂ beta₂ ⁶glu-val, en doble dosis (anemia drepanocítica, hbSS), en forma heterocigota con la HbA (fenotipo común AS), con otra Hb anomal (SC, SE, SG, etc.), con genes de beta-tal (S/beta⁰-tal, S/beta⁺-tal, S/beta-tal, etc.), con genes de alpha-tal

Cuadro 2

ALGUNOS VALORES HEMATOLOGICOS
EN 38 CASOS HETEROCIGOTOS PARA HbS (AS)

Fenotipo	No.	HbS(°/o)	HbF(°/o)	HbA ₂ (°/o)	FeS(mcg/dl)	IS(°/o)
AS sin α-tal	30*	37.2 ± 1.6	1.1 ± 0.9	3.3 ± 0.3	82.8 ± 25.9	26.9 ± 7.2**
AS con α-tal	8	32.9 ± 1.0	1.1 ± 0.9	3.3 ± 0.5	71.6 ± 19.5	28.8 ± 5.0

* Excluidos dos casos por deficiencia de hierro; ** en 28 casos.

(S/α-tal 2, S/α-tal 1, etc.), o con la persistencia hereditaria de la HbF (S/PHHbF). El presente estudio permitió destacar las características hematológicas más relevantes de algunos de estos síndromes en esa localidad estudiada y los posibles genotipos involucrados. Los valores hematológicos encontrados en los 14 casos de drepanocitosis fueron muy cercanos a los descritos por Serjeant et al. (17) en raza negra jamaicana, y por Embury et al. (3) en raza negra de los Estados Unidos, al menos para los niveles de Hb, de reticulocitos y de DI. En los patrones electroforéticos de la Hb caracterizados por la presencia de Hb "S" más Hb "F" (sin HbA) es importante diferenciar la clásica SS de otros fenotipos que cursan con ese mismo patrón de S + F (por ejemplo SD_β, S/β^o-tal, S/δβ-tal, S/PHHbF), en especial cuando la Hb total sea mayor de 9 g/dl, se encuentre microcitosis, las manifestaciones clínicas sean ligeras o moderadas y se demuestre esplenomegalia en el adulto (4). El problema de diferenciar la SS del genotipo S/β^o-tal ha sido analizado por Serjeant et al. (19), destacándose que la microcitosis y los niveles de la HbA₂ son los parámetros más fidedignos para tal distinción aunque en ocasiones es indispensable el estudio familiar a fin de detectar el gene talasémico. Obviamente la determinación de la síntesis relativa de cadenas alfa y beta también permite dilucidar ambos fenotipos, al igual que el mapeo de genes de globina (3). Un problema importante, recientemente descrito, es la diferenciación entre SS clásica y SS + α-tal, habiéndose demostrado que existe en SS de raza negra una importante subpoblación de drepanocíticos en los que coexiste la α-tal (3, 20), siendo muchos de estos casos objeto de confusión con S/β^o-tal (20). Esta coexistencia de Hb SS y α-tal (en especial SS + α-tal 1) origina un cuadro hematológico caracterizado por microcitosis, hipocromía, niveles altos de HbF y cifras también más altas de la Hb total en relación a lo que se observa en la clásica SS (3, 6, 7, 20). Asimismo, se ha descrito en esos genotipos un ligero aumento relativo de la HbA₂ (19, 22), pero no absoluto (20). La clínica de estos síndromes de SS + α-tal, en especial cuando coexiste α-tal 1, es menos severa que la clásica drepanocitosis (2,6) posiblemente por la reducción de la CHCM, la cual minimizaría la tendencia sicklémica (18) y también, por los mayores niveles de la HbF, factor que se sabe es antisicklémico (3). Es importan-

te destacar la esplenomegalia, la cual en aproximadamente un 50°/o de los casos se puede encontrar en los cuadros de SS + α-tal 1, siendo menos conspicua en SS + α-tal 2 (7). El análisis de los 14 casos aquí estudiados permite inferir que al menos 4 de ellos podrían corresponder a esa subpoblación de anemia drepanocítica con α-tal 2, al destacarse en ellos valores ligeramente más elevados de Hb (X = 9.55 g/dl) así como de la HbF (X = 14.6°/o). De los análisis efectuados, señalamos también de que en dos de ellos se observó ligera hipocromía y de que la CHCM promedio de los 4 casos fue de 30.4°/o en vez de la de 31.4 que fue el valor medio de todos los SS. Además en 3 de esos 4 casos se pudo presumir también la existencia de α-tal por los valores porcentuales que se hallaron de HbS (menores de 34 pero mayores de 29°/o) en algunos de los familiares AS y, de acuerdo con Serjeant et al. (19), los individuos AS sin deficiencia de hierro con valores menores del 28°/o de HbS sugieren fuertemente la coexistencia de α-tal 1, en tanto que si lo son entre 28 y 34°/o, lo sería para la presencia concomitante de α-tal 2. En este sentido, 8 de los 38 casos AS estudiados (aproximadamente el 21°/o) parecen corresponder a este patrón de α-tal 2 + fenotipo hemoglobínico AS, hallazgo no extrañable al existir en la población de la Provincia de Puntarenas un porcentaje importante de extracción africana, siendo la α-tal 2 de alta prevalencia en raza negra (5).

En un trabajo anterior, Sáenz et al. (12) habían señalado el hallazgo de α-tal en un heterocigoto AS. Por otra parte trabajos previos en muestras de cordón umbilical tanto en población mestiza (10), como caucasoide (13) habían permitido también destacar la presencia de α-tal en nuestro medio.

Finalmente es interesante destacar la frecuencia de la deficiencia de hierro en los drepanocíticos estudiados (38°/o) y en los heterocigotos (5,3°/o). La magnitud de esta deficiencia, al margen de otros factores ambientales o constitucionales que la justificaren, ha sido también reportada en la literatura (7,9). Se ha sugerido que el efecto deletéreo de la deficiencia de hierro sobre la síntesis de cadenas α es más evidente cuando existe α-tal, presumiéndose que dicho metal interactúa con la α-tal dándose como resultado una mayor reducción de la síntesis de dichas cade-

nas, y por ende de la CHCM. En un 15.4^o/o de la población estudiada (SS y AS) se demostraron valores ligeramente bajos de folatos séricos, sin embargo no observamos periféricamente cuadro megaloblástico. En los dos casos doble heterocigotos para HbS y C se pudo comprobar la característica de esta condición hereditaria en cuanto a los niveles de Hb y a la CHCM (15, 17).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Beale, R.N., Bostrum, J.O. & Taylor, R.F. Improved rapid methods for the determination of iron content and binding capacity of serum. *J. Clin. Pathol.*, 1962, 15: 156-162.
- 2.- El-Hazmi, M.A.F. On the nature of sickle-cell disease in the Arabian Peninsula. *Hum. Genet.*, 1979, 52: 323-335.
- 3.- Embury, S.H., Dozy, A.M., Miller, J., Davis, J.R. et al. Concurrent sickle-cell anemia and α -thalassemia. *N. Eng. J. Med.*, 1982, 306: 270-298.
- 4.- Hanash, S.M. & Rucknagel, D.L. Clinical implications of recent advances in Hemoglobin Disorders. *Med. Clin. North Am.*, 1980, 64: 776-777.
- 5.- Higgs, D.R., Pressley, L., Clegg, J.B., Weatherall, D.J. & Serjeant, G.R. α -thalassemia in Black populations. *Johns Hpk. Med. J.*, 1980, 146: 300-310.
- 6.- Honig, G.R., Koshy, M., Mason, G. and Vida, L.N. Sickle cell syndromes. II the sickle cell anemia + α -thalassemia syndrome. *J. Pediatr.*, 1978, 92: 556-561.
- 7.- Milner, P.F. Thalassemias, hemoglobinopathies and sickle cell disease. In: *Hematology*, 1983, 2: 181-241. John Wiley and Sons, Inc.
- 8.- Nalbandian, R.M., Nichols, B.M., Camp, F.R., Lusher, J.M., Conte, N.F., Henry, R.L., Wolf, P.L. Dithionite tube test. A rapid inexpensive technique for the detection of hemoglobin S and non-S sickling hemoglobin. *Clin. Chem.*, 1971, 17: 1028-1032.
- 9.- Oluboyede, O.A. Iron studies in pregnant and non-pregnant women with haemoglobin SS or SC disease. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1980, 87: 989-996.
- 10.- Sáenz, G.F., Alvarado, Ma. de los Angeles, Alfaro, E., Barrenechea, M., Jiménez, J., Montero, G. Diagnóstico neonatal de hemoglobinopatías. Hallazgo en muestras de sangre de cordón umbilical. *Sangre*, 1977, 22: 339-345.
- 11.- Sáenz, G.F., Alvarado, M., Elizondo, J., Arroyo, G., Atmetlla, F., Jiménez, J., Montero, G., Chaves, R., Valenciano, E. y Jiménez, R. Hemoglobinopatías y trastornos afines. II. Presentación de la metodología preconizada. *Sangre*, 1978, 23: 489-502.
- 12.- Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Jiménez, J. y Montero, G. Síndromes drepanocíticos en Costa Rica. VI. Síndrome de heterocigosis doble S/alfa talasemia. *Sangre*, 1979, 24: 205-210.
- 13.- Sáenz, G.F., Blanco, E., Jiménez, J., Montero, G., Valenciano, E., Arroyo, G., Sánchez, J.E. Diagnóstico neonatal de alfa-talasemia en población caucásica. *Rev. Cost. Cienc. Méd.*, 1980, 1:97-104.
- 14.- Sáenz, G.F., Moreira, J. Laboratorio de Hemoglobinopatías. Manual Latinoamericano. Ministerio de Salud, Costa Rica. Depto. de Publicaciones e impresos, 1980.
- 15.- Sáenz, G.F., Ramírez, V.J. y Chaves, M. Enfermedad por hemoglobina SC y patología ocular. *Act. Méd. Cost.*, 1982, 25: 249-254.
- 16.- Serjeant, G.R., Serjeant, B.E. & Milner, P.F. The irreversibly sickled cell; a determinant of haemolysis in sickle cell anaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1969, 17: 527-533.
- 17.- Serjeant, G.R. & Serjeant, B.E. A comparison of erythrocyte characteristics in sickle cell syndromes in Jamaica. *Brit. J. Haemat.*, 1972, 23: 205-213.
- 18.- Serjeant, G.R., Serjeant, B.E., Desai, P., Mason, K.P., Sewell, A. & England, J.M. The determination of irreversibly sickled cells in homozygous sickle cell disease. *Brit. J. Haemat.*, 1978, 40: 431-438.
- 19.- Serjeant, G.R., Mason, K.P. & Serjeant, B. E. Negro α -thalassaemia: Genetic studies in homozygous sickle cell disease. *J. Med. Genet.*, 1980, 17: 281-284.
- 20.- Sewell, A., Millard, D. & Serjeant, G. The interaction of alpha thalassaemia with SS disease. In: *The Red Cell*, 1978, 93-102. Alan R. Liss, Inc., N.Y.
- 21.- Singer, K., Chernoff, A.I., Singer, L. Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. *Blood*, 1951, 6: 413-418.
- 22.- Wrightstone, R.N. & Huisman, T.H.J. On the levels of hemoglobins F and A in sickle-cell anemia and some related disorders. *Am. J. Clin. Path.*, 1974, 61: 375-381.