

# COEXISTENCIA DE HbC Y GENE TALASEMICO SUPRESOR ( $\beta^0$ ) PRIMER INFORME EN COSTA RICA

Walter E. Rodríguez\*, Mariano Castillo\*\*,  
German Sánchez\*\*, German F. Sáenz\*

## RESUMEN

*Se hace referencia al primer caso descrito en Costa Rica de hemoglobina (HbC) más beta Talasemia ( $\beta$  tal) tipo supresor ( $\beta^0$ ), por lo que no se detectó hemoglobina (HbA) en su hemoglobinograma. Por condiciones analíticas, no se pudo valorar el nivel de la HbA<sub>2</sub>. El estudio familiar permitió demostrar el rasgo de HbC (AC) en el padre, además de estar anémico por deficiencia de hierro, de  $\beta$ -tal menor en la madre, un hijo AC, otro normal (M) y otra hija con la misma condición del propósitus (HbC/ $\beta^0$ -tal). El motivo de ingreso del propósitus fue una molestia en el cuadrante superior izquierdo, producto de su esplenomegalia. Su hemograma demostró una ligera anemia con cambios marcados en la morfología roja, que hicieron sospechar una hemoglobinopatía.*

## INTRODUCCION

La hemoglobina C (HbC),  $\alpha_2\beta_2^6(A_3)^{glu-lis}$ , es la segunda Hb anormal más frecuente en el mundo (1,9), y la segunda que fue definida estructuralmente (7). La distribución de esta variante anormal es mucho más

restringida que la HbS, pues salvo excepciones geográficas, se localiza con alta frecuencia (20-28%) en la región Centro Occidental del Africa, en particular en la región Norte de Ghana y en el Alto Volta. Es menos abundante en el sur de Ghana y en la zona más occidental de Nigeria, y está virtualmente ausente en la parte oriental de este país (9, 12). De ese continente, se exportó a América, siendo su frecuencia muy variable en la población general de diferentes países, y en algunos casos, también entre regiones de un mismo país. Estas diferencias reflejan la estructura antropológica de los diferentes grupos poblacionales (2). De esta suerte, en las islas del Caribe la prevalencia de HbC oscila entre 1,2 y 6,4 por ciento (27). En Costa Rica, se observa una marcada diferencia en la distribución porcentual de esta Hb en las regiones litorales. En raza negra de la provincia de Limón su frecuencia se halla entre el 2,4 (15) y el 4,3 por ciento (20, 22), en tanto que en población guanacasteca loes del 0,1 (16) al 0,3 por ciento (21). Es factible que su alta frecuencia en raza negra del Atlántico sea producto de su fuerte extracción africana Centro Occidental (Ghana, Alto Volta, Liberia, Sierra Leona, Costa de Marfil, Tago, Benin y el oeste de Nigeria). Los síndromes  $\beta$ -talasémicos han sido objeto de varios estudios poblacionales en el país, destacándose la existencia tanto del determinante  $\beta^0$  supresor (17), como del  $\beta^+$  depresor (32) y el  $\beta^s$  (19). El problema de la  $\beta$ -tal en Costa Rica no deja de ser importante, pues su frecuencia oscila entre el 0,25 (18) y el 0,50 por ciento (21). Dada

---

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

(\*\*) Servicio de Hematología, Hospital Dr. Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

las altas prevalencias de las hemoglobinas S y C, y de las relativamente frecuentes  $\beta$ -tal, no es sorprendente que se encuentre en Costa Rica enfermedades doble heterocigotas. En la presente comunicación se hace referencia, por primera vez a la concurrencia alélica de la HbC con su determinante  $\beta^0$ -tal, con la presentación de un cuadro hematológico indistinguible, fenotípicamente, de la enfermedad homocigota por HbC.

#### **MATERIALES Y METODOS:**

Se utilizaron los métodos estándar en hematología (5). La electroforesis de la Hb se practicó en placas de acetato de celulosa Titan III de la Casa Helena, a pH 8,6 en un tampón de Tris-Edta-Borato, de acuerdo con Schneider (24) y en geles de agar a pH 6,2, según Robinson et al. (14). La Hb A<sub>2</sub> se cuantificó por microcromatografía con DE-52 (6); la Hb F se estimó por el método de Singer et al. (28) y la Hb F intraeritrocitaria se investigó según el método de Betke, ligeramente modificado (8). El propósitus es un varón costarricense de 19 años, caucásico, oriundo del cantón de Pérez Zeledón, San José. Su familia es fenotípicamente caucasoide, sin conocer la procedencia real de sus progenitores. Su internamiento en el hospital fue por motivo de una molestia abdominal en el cuadrante superior izquierdo. En esta ocasión se demostró una esplenomegalia grado 3. Su Hb fue de 12.3g/dl, un leucograma normal, plaquetas discretamente elevadas y cambios marcados en la morfología eritrocítica, con predominio de codocitos, hipocromía, microcitos, basofilia difusa y esferocitos. Su hemoglobinograma demostró un patrón electroforético casi exclusivamente a base de HbC, con discreta elevación de la HbF y ausencia total de HbA.

#### **RESULTADOS:**

En el cuadro I se indican los hallazgos hematológicos de la familia del propósitus.

En todos los familiares en los que se demostró la presencia de HbC, así como en la madre poseedora del rasgo de  $\beta$ -tal menor tipo HbA<sub>2</sub> alta, la prueba de la fragilidad osmótica estuvo disminuida (menos de 85 por ciento de hemólisis en una solución al 0,36 por ciento de NaCl tamponizado). En el padre, heterocigoto para HbC, fue posible detectar también un alto índice de protoporfirina eritrocítica ligada al zinc (5,7 ug/g de Hb), el cual, ligado a la hipocromía observable en el frotis y a la CHCM (29,3%) permitió clasificar su cuadro como anemia de carácter ferropriva, situación que se corroboró al demostrarse un hierro sérico de 20,1 ug/dl y un índice de saturación de 4,4 por ciento. Las pruebas para deficiencia de G6PD eritrocítica fueron normales en todos los casos. Una hermana del propósitus (II-4) mostró el mismo hemoglobinograma con idénticos valores hematológicos, demostrándose una morfología roja caracterizada por marcada codocitosis, leptocitosis e hipocromía, presencia de asferocitos, de células densas o contraídas, ocasionales esquizocitos e hipocromía panóptica, con basofilia difusa, punteado basófilo y escasos eritroblastos. La confirmación de la HbC por electroforesis en gel de agar ácido y la ausencia absoluta de HbA, aunado ello a los resultados obtenidos en el estudio familiar, permitió hacer el diagnóstico en el propósitus de hemoglobinopatía doble heterocigota por HbC y  $\beta^0$ -tal, descartándose un primer diagnóstico presuntivo de HbCC.

#### **DISCUSION:**

La enfermedad por HbC y  $\beta$ -tal es por lo general un trastorno hemolítico ligero o moderado que se asocia con esplenomegalia (31). El patrón hemoglobínico es variable, pues depende de si el gene  $\beta$ -tal es de tipo  $\beta^0$  supresor o  $\beta^+$  depresor. Si se trata del primero, la electroforesis convencional de la Hb revelará prácticamente solo HbC, quedando incluida la HbA<sub>2</sub> en esa fracción; se notará una ligera elevación de la HbF, y no habrá HbA. Por lo

general, el impacto clínico tiende a ser más severo con respecto al producido por  $\beta^+$ -tal. Este trastorno de HbC/ $\beta$ -tal se localiza fundamentalmente en el Norte de África y en la población americana de raza negra (26). En cualquiera de los dos genotipos (HbC/ $\beta^0$ ; HbC/ $\beta^+$ ), lo usual es un cuadro clínico ligero, con discreta anemia, aunque pueden presentarse complicaciones durante el embarazo a manera de anemia refractaria o por deficiencia de folatos (30), así como la posible exacerbación hemolítica por un proceso infeccioso (13). La doble condición de HbC y  $\beta^0$ -tal vista en este caso recuerda tanto clínica como hematológicamente a la enfermedad homocigota por HbC, por lo que para establecer en definitiva el genotipo hemoglobínico es requisito indispensable efectuar un estudio familiar (31), tal y como el que se efectuó en la presente comunicación. Los eritrocitos que contienen principalmente HbC son más rígidos que los normales y su fragmentación en la circulación puede resultar en la formación de microsferocitos, tal y como se observó en los dos casos aquí señalados, como también se hallan en los reportes de la enfermedad por HbCC (23). Al igual que la HbS, pero en menor grado, la HbC tiene una solubilidad disminuida, tendiendo a cristalizarse en virtud de la mutación polar (3), fenómeno que se ve incrementado bajo desoxigenación (4). En la hemoglobinopatía CC la sobrevivencia eritrocítica se halla acortada, y es de 30 a 55 días (29), situación que podría ser similar en el doble heterocigota HbC/ $\beta^0$ -tal. Al igual de lo que sucede en los síndromes drepanocíticos mayores (HbSS, HbSC, HbS/ $\beta$ -tal), es subóptima la respuesta medular a la anemia en la HbCC y en la doble condición que se está analizando (HbC/ $\beta^0$ -tal), situación que condiciona una anemia ligera o moderada debido al hecho de que los eritrocitos ricos en hemoglobinas S y C tienen una baja afinidad por el oxígeno y, en el caso de la HbC, al hecho de que los eritrocitos presentan también una reducción del pH

intracelular (11), posiblemente como consecuencia de una disminución de agua como solvente (10 y 25). Estas interacciones moleculares tienen relevancia en el curso clínico que presentan los pacientes con esas hemoglobinopatías sintomáticas, a pesar de que la hipocromía (CHCM disminuida) que forma parte del genotipo HbC/ $\beta^0$ -tal, podría modificar el comportamiento físico-químico de la Hb como un todo, y por ende una evolución clínica más benigna.

## ABSTRACT

*This is a description of the first case in Costa Rica of hemoglobin C (HbC) plus beta thalassemia ( $\beta$ -tal) of the supresor type ( $\beta^0$ ); thus no hemoglobin A was detected. Due to analytical circumstances, hemoglobin A<sub>2</sub> could not be analysed. HbC was present in the propositus' father (AC), who was also anemic due to iron deficiency. The mother had  $\beta$ -tal minor, one brother was AC, another was normal (AA) and a sister had the same condition as the propositus. (HbC/ $\beta^0$ -tal). The propositus was admitted with an uncomfortable sensation in his left upper abdominal quadrant, produced by his splenomegaly. A hemoglobinopathy was suspected upon observation of a blood count and smear, which showed mild anemia and marked changes in the erythrocytes.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Bunn, H. F.; Forget, B. G. & Ranney, H. M. *Hemoglobinopathies*. Vol. XII. Major problems in internal medicine. Ed. Smith. W. B. Saunders Co., Pa, 1976; 124-127.
2. Colombo, B.; Martínez, G. Hemoglobinopathies, including thalassaemia. *Clinics in haematology*, 1981; 10 (3):730-756.

**CUADRO I**  
**HALLAZGOS HEMATOLOGICOS EN LA FAMILIA**  
**DEL PROPOSITUS (II-3) CON HbC Y  $\beta^0$ -tal**

Designación Pedigree	Edad/Sexo	Hto ml/dl Hb g/dl	CHCM (%)	Reticulo- citos (%)	Patrón Electrofo- rético Hb	HbF %	HbA2 %	HbC %	Cambios Morfológicos Eritrocíticos
I-1	55/M	31/9,10	29,3	2,5	AC	0,6	-	38,4	+++
I-2	50/F	37/11,0	29,7	3,4	AA2	1,0	5,6	-	++
II-1	14/M	44,5/14,7	33,0	2,8	AC	0,3	-	37,4	+
II-2	17/M	47/16,0	34,0	1,2	AA	0,4	3,4	-	-
II-3	19/M	38/11,4	30,0	8,1	CC	3,9	-	93,5	++++
II-4	18/F	38/11,1	29,2	6,2	CC	3,1	-	94,6	++++

3. Conley, C.; Charache, S. Mechanisms by which some abnormal hemoglobins produce clinical manifestation. *Sem. Roentgen*, 1976; 2:53-57.
4. Charade, S.; Conley, C. L.; Wangh, D. F. Pathogenesis of hemolytic anemia in homozygous hemoglobin C. disease. *J. Clin. Invest.* 1967; 46:1795-1798.
5. Dacie, J. V.; Lewis, S. M. Hematología práctica segunda edición, VI Ed. Toray, S.A. Barcelona, 1970; 22-46.
6. Efrelov, G. D.; Huisman, T. H. J.; Bowman, K.; Wrightstone, R. N. Microcromatography of hemoglobins II. A rapid method for the determination of hemoglobin A<sub>2</sub>. *J. Lab. Clin. Med.* 1974; 83:657-664.
7. Hunt, J.; Ingram, V. Abnormal human haemoglobins IV. The chemical difference between normal human haemoglobin and haemoglobin C. *Biochim. Biophys. Acta* 1960; 42:409-411.
8. Kleihauer, E. Determination of fetal hemoglobin: elution technique. In: *Standardization of laboratory reagent and method for the detection of hemoglobinopathies*. Centers for Disease Control, Atlanta, 1974; 14-16.
9. Lehman, H.; Huntsman, R., *Man's hemoglobins*. Rev. Edit. North Holland Publishing Co<sup>o</sup>, Amsterdam; 1974; 214- 219.
10. Murphy, J. Hemoglobin CC disease: rheological properties of erythrocytes and abnormalities in cell water. *J. Clin. Invest.*, 1968; 47:1483-1491.
11. Murphy, J. Hemoglobin CC erythrocytes: decreased intracellular pH and decreased oxygen affinity anemias. *Sem. Hematology*, 1976; 13:177-182.
12. Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) Serie Inf. Tecn., 1972; No. 509:15-17.
13. Reich, P. R. *Hematology*, 2nd, ed., Little, Brown and Co., Boston, 1984; 178-179.
14. Robinson, A. R.; Robson, M.; Harrison, A. P.; Zuelzer, W. W. A new technique for differentiation of hemoglobin. *J. Lab. Clin. Med.*, 1975; 50:745-752
15. Sáenz, G. F.; Arroyo, G. Brilla, E. et al. Investigación de hemoglobinas anormales en población de raza negra costarricense. *Rev. Biol. Trop.* 1971; 19:251-256.
16. Sáenz, G. F.; Alvarado, M.; Atmella, F.; Arroyo, G.; Jiménez, R. y Valenciano, E.. Investigación de hemoglobinas anormales en población costarricense del Guanacaste. *Acta Med. Cost.*, 1973; 16:147-159.
17. Sáenz, G. F.; Elizondo, J.; Arroyo, G.; Valenciano, E.; Rojas, L F.; Montero, A.; Jiménez, J. Hemoglobinopatías en 12.000 escolares. *Acta Med. Cost.* 1980; 23:89-99.
18. Sáenz, G. F.; Elizondo, J.; Páez, C. A. Hallazgo del gene Beta-talasémico supresor en C. R. V. Síndrome de heterocigosis doble S/β-tal. *Sangre* 1978; 23:196-201.
19. Sáenz, G. F.; Carrillo, J. M.; Morales, L.; Chaves, M.; Jiménez, R. Beta Talasemia intermedia mediada por el genotipo delta/ (Delta-Beta). Reporte familiar. *Sangre*, 1984; 29:467-469.
20. Sáenz, G. F.; Chaves, M.; Grant, S. et al. Hemoglobinas anormales, alfa talasemia y deficiencia de G6PD eritrocítica en recién nacidos de raza negra. *Sangre*, 1984; 29:861-865.
21. Sáenz, G. F.; Chaves, M.; Briceño, J. et. al. Polimorfismo de la hemoglobina y de la G6 PG eritrocítica en población preescolar de Santa Cruz, Guanacaste. *Rev. Cost. Cienc. Med.*, 1985; 6:126-130.
22. Sáenz, R.; Jiménez, M.; Chaves, M; Sáenz, G. F. Estudio sobre la coexistencia de HbS y la deficiencia de G6PD en población de raza negra. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1986; 7:305-310.
23. Sáenz, R. I.; Sáenz, G. F.; Muñoz, G. y Chaves, M. Enfermedad homocigota por hemoglobina C. *Rev. Med. Hosp. Nal. Niños*, 1984; 19:25-30.

24. Scheneider. R. G. Differentiation of electrophoretically similar hemoglobin such as S,D,G, and P; or A<sub>2</sub>; C, E, and O by electrophoresis. *Clin. Chem.*, 1974; 20:1111—1115.
25. Schrier, S. The red cell membrane and its abnormalities. *In Recent advances in haematology*, No. 3 - (Ed. Hoffbrand, AV.); Churchill-Livingstone, London, 1982; 69-93.
26. Serjeant, G. R. *Sickle cell disease*. Oxford University Press; N.Y.; 1985; 20.
27. Serjeant, G. R. *Hemoglobinopathies in the Carribean*. Hemoglobin variants in human population. (Winter, W. P. Edit), CRC Presss, Fla., 1986; Vol. 1. 95.
28. Singer, K; Chernoff, A. I.; Singer, L. Studies on abnormal hemoglobins I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hemotologic disorders by means of alkali denaturation. *Blood*, 1951; 6 :413-428.
29. Thomas, E. D.; Protulsky, A. G.; Walters, D. H. Homozygous hemoglobin C Disease. *AM. J. Med.*. 1955; 18:832- 834.
30. Weatherall, D. J. The thalassaemias. In: *Hematology*. (Willians, W. et. al.) 3rd. edition Mc Graw-Hill-Book Co., N.Y., 1980; 509.
31. Weatherall, D. J. *The thalassaemias*, Churchill-Livingstone, N.Y., 1983; 22-29.
32. Zomer, M.; Rivera, A. Primer Caso de hemoglobinopatía S-talasemia en Costa Rica, *Acta Med. Cost.*, 1976; 10:71-75.