

# TALASEMIA A<sub>2</sub>-F EN RAZA NEGRA COSTARRICENSE

A propósito de un caso

DR. GERMAN F. SÁENZ, \*

DR. JORGE ELIZONDO, \*\*

DR. GUIDO ARROYO, \*

SR. JAVIER JIMÉNEZ, \*

SR. GERARDO MONTERO \*

## Introducción

Los síndromes talasémicos son un grupo de enfermedades hereditarias que comprometen la síntesis normal de globina. Es bien conocido su cuadro pleomórfico, tanto clínico, como genético y hematológico (1, 2, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 22, 24, 25, 26). De la clásica subdivisión primaria de los mismos en alfa y beta talasémicos, se puede hacer una mayor subdivisión de ambos tipos, a pesar de que otros posibles modificadores genéticos y factores ambientales hacen difícil las subclasificaciones (21), especialmente en  $\beta$ -talasemia (6,25). El término A<sub>2</sub>-tal se aplica

para referirse a un tipo de  $\beta$ -tal en el que el estado heterocigoto se caracteriza por una elevación de los niveles de HbA<sub>2</sub>, cifras normales o ligeramente elevadas de HbF (1-5%), y la presencia de microcitosis, hipocromía y otros cambios talasémicos. Otra variedad de talasemia, la F-tal o  $\delta\beta$ -tal, presenta la característica de valores altos de HbF (5-15%), cifras normales o ligeramente disminuidas de HbA<sub>2</sub> en los heterocigotos, distribución heterogénea de la HbF en los eritrocitos y morfología eritrocítica tipo talasemia menor. En Costa Rica se han descrito ambos tipos de talasemia menor (16,29), así como sus combinaciones con HbS (17, 18, 28).

En un estudio poblacional que llevamos a cabo en nuestro país sobre Hbs anormales y enfermedades talasémicas, tuvimos oportunidad de observar en una niña gemela de raza negra, de 9 años de edad, un patrón electroforético A + F + A<sub>2</sub> (indicándose con ello elevaciones importantes de las Hbs A<sub>2</sub> y F). El estudio familiar permitió demostrar la presencia del rasgo drepanocí-

\* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

\*\* Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Apoiado por subvención del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de Costa Rica (CONICIT)

tico en la madre y dos hermanos, uno de ellos la gemela: un hermano menor con anemia drepanocítica, y el padre de un raro fenotipo para su raza de S/ $\beta^+$ -tal. Al considerar de importancia el hallazgo de un síndrome  $\beta^+$ -tal con F alta en raza negra, se destaca de nuevo la importancia de una correcta tipificación de estas enfermedades hereditarias tan pleomórficas, por su valor epidemiológico, antropológico y genético.

### Material y métodos

En una estudiante costarricense de raza negra, de 9 años de edad, de madre mestiza y padre de raza negra, se encontró un patrón electroforético tipo A + F + A<sub>2</sub>, con un hemograma de estirpe talasémico y fragilidad osmótica disminuída. Ante lo llamativo de los análisis hemoglobínicos, procedimos al estudio genético familiar, el cual incluyó a los padres de la propositus y a sus tres hermanos, uno de ellos gemelo. Para los análisis convencionales se utilizaron los métodos hematológicos de rutina. Todos los especímenes se analizaron por electroforesis en acetato de celulosa a pH 8.6, en tampón tris-edta-borato (20), en gel de agar con tampón de citrato pH 6.1 (15) y en gel de almidón de capa fina según lo recomendado por Echavarría (4), con el tampón de tris-edta-borato de pH 9.0 de Efremov y Braend, de acuerdo a cita del primer autor (5).

La cuantificación de las fracciones A<sub>2</sub> y S se realizó por elución de las mismas luego de la corrida electroforética en acetato de celulosa, tal y como lo recomiendan Marengo-Rowe (11) y Schmidt y Brousious (19). La cuantificación de HbF, la F.O. y la tinción de HbF se llevaron a cabo de acuerdo a los procedimientos recomendados por Dacie y Lewis (3). La prueba de solubilidad de la ferroHb se determinó con el método de Golberg (7), ligeramente modificado por nosotros.

### Resultados

De lo observado en la tabla 1 se infieren los siguientes hechos: la madre de la propositus es portadora clásica del gene para HbS, al igual que su descendencia II-2 y

II-4. El padre es poseedor de la doble condición heterocigótica de HbS y gene  $\beta$  talasémico con presencia de HbA (9.5%), por lo que el fenotipo sería S/ $\beta^+$ -tal, y el genotipo  $\alpha\alpha\beta^+$ -tal  $\beta$ S, o más específicamente  $\alpha\alpha\beta^+$ -tal (A<sub>2</sub> ↑ F ↑)  $\beta$ S. No hay duda acerca del fenotipo del caso II-1, el cual corresponde a una condición homocigótica para HbS tipo negra, tanto por sus valores de HbS como A<sub>2</sub>, patrón hemoglobínico diferente del que se observa en el SS-arábigo (27). El propositus nos ofrece un patrón hemoglobínico de A + F + A<sub>2</sub>, con valores de 82.5, 11.0 y 6.5%, respectivamente, con hemograma talasémico menor, mientras que su hermana gemela II-4 resultó ser AS. Los sueros del padre y del caso II-1 no mostraban haptoglobinas séricas y los niveles de bilirrubina fueron de 5.5 y 3.5 mg/dl, respectivamente, predominando la de reacción indirecta. En el propositus pudo señalarse "presencia de haptoglobinas", con una semicuantificación de 60 mg/dl, aproximadamente.

### Discusión

En nuestro laboratorio los casos de  $\beta$ -tal clásica (A<sub>2</sub> alta y F normal, o a lo sumo de 3.5%) son los más frecuentes dentro del grupo heterogéneo de síndromes talasémicos menores. En orden de frecuencia le sigue la variedad de F-tal o  $\delta\beta$ -tal, en donde observamos siempre valores normales de HbA<sub>2</sub> y de F entre 8 y 14%. En el presente reporte señalamos el caso de un paciente de raza negra en donde los niveles de A<sub>2</sub> y de F fueron altos (6.5 y 11% respectivamente), hallazgos que nunca antes habíamos observados y que bien podría corresponder al desorden genético de la  $\beta^+$  talasemia con F alta, que en la forma homocigótica da origen a una expresión clínica de "talasemia intermedia" con presencia de HbS, F y A<sub>2</sub>, y en la heterocigótica a una forma menor del síndrome con 5-12% de HbF y niveles aumentados de HbA<sub>2</sub>, fenotipo para el que, según indican Weatherall y Clegg (25), no se halla todavía aclarado el defecto molecular. Los mismos autores citados señalan el fenotipo  $\beta^+$ -tal (negro) en el cual el heterocigoto se caracteriza por niveles aumentados de HbA<sub>2</sub> pero no de HbF. En 1966, Schokker *et al.* (21) describen una nueva variante de  $\beta$ -tal, la A<sub>2</sub>-F-tal, tanto en su forma heterocigótica como homocigótica, en donde lo característico fue

TABLA 1  
 VALORES HEMATOLOGICOS Y BIOQUIMICOS DE LA FAMILIA DEL PROPOSITUS II-3

pedigree Designación	edad/sexo Iniciales	Hto (%) / Hb (g/dl)	CHCM (g/dl)	Reticulocit. (%)	Patrón Electroforet.	P. Solubilidad (%)	Frag. osmótica	HbA <sub>2</sub> (%)	Hb F (%)	Hb A (%)	Hb S (%)	Tinción HbF	FeS (ug/dl)	Morfología eritrocítica						
														microcit.	hipocrom.	poiquiloc.	cel. diana	drepanoc.	P. basófilo	Eritroblastos
I-1	EAA 44/M	40 11.20	28	8	SAFA <sub>2</sub>	14	dism.	6.5	9	9.5	75	heterog.	42	+	+	+	+	+	+	+
I-2	RGG 40/F	41 12.20	30.5	2	AS	25	N	3.5	2	54.5	40	—	58	—	—	—	—	—	—	—
II-1	MAG 7/M	29 8.50	29	6	SSF	5	dism.	4.0	9	0	87	heterog.	36	—	+	+	+	+	+	+
II-2	CAG 8/M	40 12	30	1	AS	25	N	3.6	1	60.4	35	—	40	+	+	+	+	+	+	+
II-3*	LAG 9/F	30 10.80	28	3	AFA <sub>2</sub>	88	dism.	6.5	11	87.5	—	heterog.	56	+	+	+	+	+	+	+
II-4*	LAG 9/F	40 11.90	30	2	AS	32	N	3.5	3	53.5	40	—	66	—	—	—	—	—	—	—

\* = gemelas no verdaderas  
 N = normal  
 + = presencia  
 — = ausencia



encontrar una marcada elevación de los valores de HbA<sub>2</sub> (5.3-7.6%) y niveles de HbF significativamente altos (5.1-14.4%) en los heterocigotos. Morfológicamente, el cuadro eritrocítico era de típica alteración talasémica. El reporte de este tipo de β<sup>o</sup>-tal con F alta, en individuos caucásicos holandeses en donde no se encuentra HbA en los homocigotos, se le ha denominado β<sup>o</sup>-tal "variedad Dutch" (6,25).

No hay duda alguna de que el gene β-tal de la familia estudiada es del tipo β<sup>+</sup>-tal toda vez que el padre, portador de dos genes anormales (S y β-tal), presenta niveles de HbA de un 9.5%, lo que correspondería al fenotipo 3 de Milner (12), ααβSβ<sup>+</sup>-tal, con Hbs S + F + A<sub>2</sub> y HbA entre 5-10%, para el cual se señala un cuadro usualmente asintomático, que se puede presentar en cualquier grupo racial aunque es el tipo corriente en poblaciones mediterráneas. Dos hechos interesantes, entonces, se destacan en el presente reporte. En primer lugar, el hallazgo de una variedad de β<sup>+</sup>-tal en raza negra en la cual los niveles de A<sub>2</sub> y F se hallan elevados y, un fenotipo de S/β<sup>+</sup>-tal en que la constitución hemoglobínica no es la usual en raza negra, pues en ésta el genotipo ααβSβ<sup>+</sup>-tal origina valores de HbA entre 18-25%, además de las fracciones S + F + A<sub>2</sub> (12). Estos hallazgos hacen valer la impresión general que se tiene acerca de la heterogeneidad de los síndromes talasémicos simples o mixtos en diversas regiones y razas del mundo y de la posibilidad de que existan otros modificadores genéticos y ambientales que expliquen tal pleomorfismo (21).

### Summary

A phenotype of minor thalassemia characterized by high HbA<sub>2</sub> and HbF, was found in a twin colored girl of 9 years of age.

The difference between this variety of thalassemia A<sub>2</sub>-F, other varieties of β<sup>o</sup>-tal and the classic type of β<sup>+</sup>-minor tal found among negroes is pointed out. The family study demonstrated the dispersion of two abnormal genes (S and β<sup>+</sup>-tal A<sub>2</sub>-F), the father of the propositus being the carrier of a phenotype of S/β<sup>+</sup>-tal, which is uncommon among colored people, while her mother had the classic trait of HbS.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.—BANK, A. & MARKS, P. A.: Genetic Control of Hemoglobin Synthesis and the Thalassemia Syndromes. *Med. Clin. N.A.*, 53: 875, 1969.
- 2.—COMINGS, D. E.: Thalassemia. Chapter 31, 328-349 pp. En: Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., and Rundles, R. Q.: *Hematology*, XXIV + 1480 pp. MC Graw-Hill Book Co., U.S.A.
- 3.—Dacie, J.V. y Lewis, S. M.: *Hematología práctica*. 2a. Edición. Ediciones Toray, S. A., 1970.
- 4.—ECHAVARRIA, A.: Información personal, 1974.
- 5.—EFREMOV, G. D.: Starch gel electrophoresis. In "Standardization of Laboratory Reagents and methods for the detection of hemoglobinopathies". H.E.W.C.D.C. Publication, Atlanta, Georgia, 1973.
- 6.—FESSAS, P. AND LOUKOPOULOS, D.: Las talasemias β -capítulo 8, 199-224 pp. En: *Clínica Hematológica Vol 2/2 (Hemoglobinas Anormales)*- Editores Salvat, S.A., 1976.
- 7.—GOLBERG, C.A.J.: The ferrohemoglobin solubility test. *Clin. Chem.* 4:416, 1958.
- 8.—HUEHNS, E. R.: The structure and function of haemoglobin: clinical structure due to abnormal haemoglobins structure. Chapter 12, 526-629 pp. En Hardisty, R.M. & Weatherall, D.J. (*blood and its disorders*), Blackwell's, Oxford, 1974.
- 9.—HUISMAN, T.H.J.: Normal and abnormal human hemoglobins. *Adv Clin Chem.* 15: 149, 1972.
- 10.—LEHMANN, H. & HUNSTMAN, R.G.: *Man's haemoglobins*. Revised Edition, XI + 478 pp. Publisher North-Holland, Publishing, Amsterdam, 1974.
- 11.—MARENGO-ROWE, A.J.: Rapid electrophoresis and quantitation of hemoglobins on cellulose acetate. *J. Clin. Path.*, 18: 790, 1965.
- 12.—MILNER, P.P.: Los trastornos drepanocíticos. Capítulo 4, 72-116 pp. En: *Clínica Hematológica Vol. 2/2 (Hemoglobinas Anormales)*. Editores Salvat, S.A., 1976.
- 13.—NATHAN, D.G. & GUNN, R.: Thalassemia: the consequences of imbalanced hemoglobin synthesis. *Am. J. Med.*, 41: 815, 1966.

- 14.—PEARSON, H. A.:  
Thalassemia intermedia. Genetic and biochemical considerations. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 119: 390, 1964.
- 15.—ROBINSON, A.R., ROBSON, M., HARRISON, A.P. AND ZUELZER, W.W.  
A new technique for differentiation of hemoglobin. *J. Lab. & Clin. Med.* 50:745, 1957.
- 16.—SÁENZ, G.F., ALVARADO, MARIELOS Y ARROYO, G.:  
F (Delta-Beta) talasemia en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 17:63, 1974.
- 17.—SÁENZ, G.F., SÁNCHEZ, G. Y MONGE, B.:  
Síndromes drepanocíticos en Costa Rica. IV. Hemoglobina S/beta-delta talasemia (S/F talasemia). *Acta Méd. Cost.* 19:3, 1976.
- 18.—SÁENZ, G.F., ELIZONDO, J. Y PÁEZ, C.A.:  
Hallazgo del gene  $\beta^0$ -talasémico (supresor) en Costa Rica. V. Síndrome de heterocigosis doble S/Beta<sup>0</sup>-tal. *Sangre* (En Prensa, 1977).
- 19.—SCHMIDT, R.M. Y BROUSIOUS, E.M.:  
Basic laboratory methods of hemoglobinopathy detection. 6th. Edition. H. E. W. (CDC), 1976.
- 20.—SCHNEIDER, R.G.:  
Differentiation of electrophoretically similar hemoglobins -such as S, D, G, and P; or A<sub>2</sub>; C, E, and O- by electrophoresis. *Clin. Chem.* 20 1111, 1974.
- 21.—SCHOKKER, R.C., WEAT, L.N. AND BOK, J.:  
A new genetic variant of B-thalassaemia. *Nature* 209: 44, 1966.
- 22.—WEATHERALL, D.J.:  
The thalassemias. 72-91 pp. En: Miescher, P.A., *Seminars in Hematology*, Vol. IV (1), 1967.
- 23.—WEATHERALL, D.J., CLEGG, J.B., ROBERTS, A.V. AND MACAULAY, H.H.M.:  
The Clinical and Chemical Heterogeneity of the B-thalassemias. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 232: 88, 1974.
- 24.—WEATHERALL, D.J.:  
Protein synthesis in the red cell: the thalasaemias and related disorders. Chapter 13, 630-683 pp. En: Hardisty, R.M. & Weatherall, D.J. (blood and its disorders), Blackwell's, Oxford, 1974.
- 25.—WEATHERALL, D.J. AND CLEGG, J.B.:  
Molecular Basis of thalassemia. *Brit. J. Haemat.* 31: 133, 1975.
- 26.—WOLF, J.A. & IGNATOV, V.G.:  
Heterogeneity of thalassemia major. *Am. J. Dis. Child*, 105: 50, 1963.
- 27.—WRIGHTSTONE, R.N. AND HUISMAN, T.H.J.:  
On the levels of hemoglobins F and A<sub>2</sub> in sickle-cell anemia and some related disorders. *Am. J. Clin. Pathol.* 61: 375, 1973.
- 28.—ZOMER, M. Y RIVERA, A.:  
Primer caso de hemoglobinopatía S-talasemia en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 10: 71-1967.
- 29.—ZOMER, M., ELIZONDO, J. Y GUESADA, E.:  
Análisis de 11 casos de beta talasemia en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 16: 129, 1973.