

## HALLAZGO DE LA HEMOGLOBINA I ( $\alpha_2$ 16 (A 14) LIS-GLU) EN COSTA RICA

Walter E. Rodríguez Romero\*, . José M. Jiménez\*\*, Mario A. Chaves V.\*, Gerardo Montero P.\*,  
German F. Sáenz Renauld\*

### RESUMEN

En un sujeto caucásico de origen poliétnico, y en uno de sus hijos, se demostró la existencia heterocigota de Hb I  $\alpha_2$  16 Lis - Glu (HbAI). En ninguno de los dos se encontró anomalías hematológicas en su hemograma. La fracción mutante comprendía un 27% del total del hemolizado, tal y como era de esperarse en una hemoglobinopatía de cadenas alfa de genoma duplicado. Se hace breve referencia a aspectos de distribución y de antropología de esta rara variante descrita por primera vez en Costa Rica. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1995; 16 -4: 42-46).

**Palabras claves:** Hemoglobina I, Hemoglobinas anormales, Variantes hemoglobina, Hemoglobinopatías, Costa Rica.

### INTRODUCCION

La Hb I ( $\alpha_2$  16 Lis-Glu) fue descrita por primera vez en 1955 por Rucknagel et al. (1), en una familia norteamericana de raza negra. Luego de su descubrimiento se le ha encontrado a través de todo el mundo diferentes etnias y razas, tales como caucásicos o caucasoides del Canadá (2,3), Brasil (4), Australia

(5), centroeuropeos (6), y de España (7); como también en chinos (6), mexicanos (9), japoneses (10), negros americanos (7, 11), africanos (3, 12), y brasileños (4).

La Hb I tiene la particularidad de ser una Hb muy rápida en la electroforesis convencional, con un punto isoeléctrico mucho menor que el de la Hb A, siendo luego de la Hb G Philadelphia (típicamente africano), la variante más común hemoglobínica de cadena alfa, encontrándosele en individuos de muy diversos troncos raciales, a pesar de que aparentemente es más frecuente en raza negra (9,11,13), a manera de un polimorfismo menor (3). Desde el punto de vista fisiológico, esta mutante es totalmente inocua y posee alta sinonimia (I-Philadelphia, I Burlington, I-Skamanian, I-Texas).

En esta comunicación se informa el hallazgo de la Hb I en una familia caucasoide costarricense, siendo el padre el *propositus*, y con el mismo marcador, otro hijo de dos estudiados. La variante se detectó durante el estudio médico de cierto cuadro de cianosis en las extremidades, que refería al *propositus* durante viajes aéreos.

### MATERIAL Y METODOS

Para el estudio hematológico se utilizaron los métodos estándar de hematología (14,15). La electroforesis de la Hb se practicó en placas de acetato de celulosa Titan III de la Casa Helena pH 8,6 en un tampón de TEB, de acuerdo con Schneider (16), en geles de agar a

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

\*\* Laboratorio Clínico Grecia, Alajuela correspondencia: (W. E. Rodríguez).

pH 6,2 en tampón de ácido cítrico-citrato, según Robinson et al. (17), y en tampón de fosfato a pH 7,0 en acetato de celulosa (18). La electroforesis de globina se efectuó a pH alcalino y en acetato de celulosa, de acuerdo con el procedimiento de Schneider (16) a base de TEB-Urea-2-mercaptoetanol. La Hb A<sub>2</sub> se cuantificó por microcromatografía con DE-52 (19), y la Hb F de acuerdo con Singer et al (20). *El propositus*, con ancestros nicaragüenses, mexicanos, italianos e irlandeses, es un varón de 43 años, nicaragüense de nacimiento, naturalizado costarricense, caucasoide, vecino de Grecia, Alajuela, aquejado únicamente por la observación personal de "cianosis" en las extremidades inferiores cuando viaja en avión. El resto de su estudio clínico fue normal. En dos hijos, de 12 y 16 años, fue posible identificar en el mayor el mismo patrón electroforético heterocigoto tipo Hb AR (R = rápida).

## RESULTADOS

En el estudio electroforético de la sangre del propositus se apreció un componente rápido en TEB, pH 8,6 muy semejante a la que presenta la Hb H, con una concentración relativa del 27%, tal y como era de esperarse en una hemoglobinopatía de cadenas alfa con genoma 4 $\alpha$ (9)(Figura 1). En gel de agar ácido la fracción rápida no se separó de la HbA, con lo cual se identificó como heterocigota A "R". A pH neutro (7,0 en tampón de fosfatos) la fracción rápida mostró una ligera migración anódica (Figura 2). Con la electroforesis de globina a pH alcalino y con el hallazgo de una banda extra A<sub>2</sub> en la electroforesis convencional a pH alcalino, se llegó a la conclusión de que se trataba de una mutante de cadenas  $\alpha$  probablemente Hb I. Los valores de la Hb A<sub>2</sub> a los dos portadores de la Hb rápida fueron de 2,

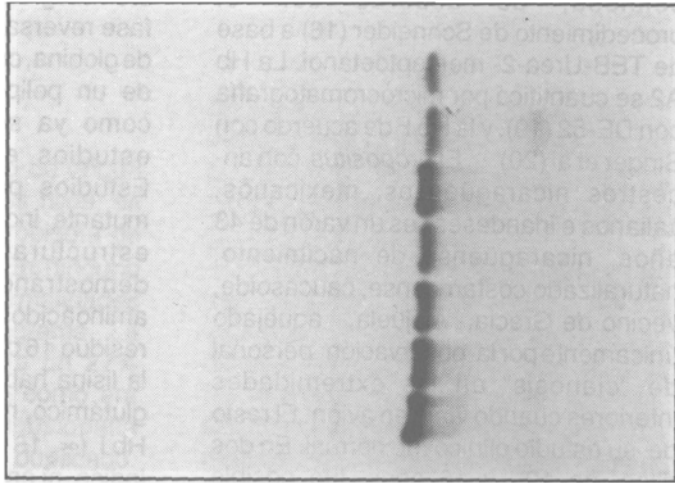
8, y 3,1%, y de 3,2% en el otro sujeto con patrón Hb AA. En ningún caso la Hb F superó el 1%. En el CDC (Laboratorio de Química de la Hb) con el uso de globina totalmente purificada y empleándose cromatografía líquida de alto poder de fase reversa, se separaron las cadenas de globina, comprobándose la existencia de un polipéptido alfa anormal, tal y como ya se había sugerido en los estudios electroforéticos previos. Estudios posteriores de la cadena mutante incluyeron su caracterización estructural ("huellas dactilares"), demostrándose en ese análisis de aminoácidos que había un cambio en el residuo 16 de esa cadena alfa, en donde la lisina había sido sustituida por ácido glutámico, mutación característica de la Hb I ( $\alpha_2$  16 (A14) Lis-Glu). Ni en el caso índice ni en el hijo portador, se observó alteración alguna del hemograma.

## DISCUSION

La Hb I es una variante poco frecuente y clínicamente silenciosa. Como nunca se había identificado antes en nuestro país, se consideró de interés informar su hallazgo, máxime que es una hemoglobinopatía sumamente heterogénea en su distribución mundial, pues prácticamente se le ha encontrado en diversas regiones de todos los continentes. (2, 11,21)

Aparte de su inocuidad, la Hb I resulta ser un marcador muy interesante por sus características genético-antropológicas y porque analíticamente es la variante más rápida salvo la Hb H - en la electroforesis convencional (22,23) gracias a la mutación  $\alpha$  16 Lis-Glu, de carácter externo. No se ha aclarado si el hallazgo de esa Hb en tan diversas poblaciones pudiera ser producto de un origen común o se trata de mutaciones étnicamente independientes.

Propositus

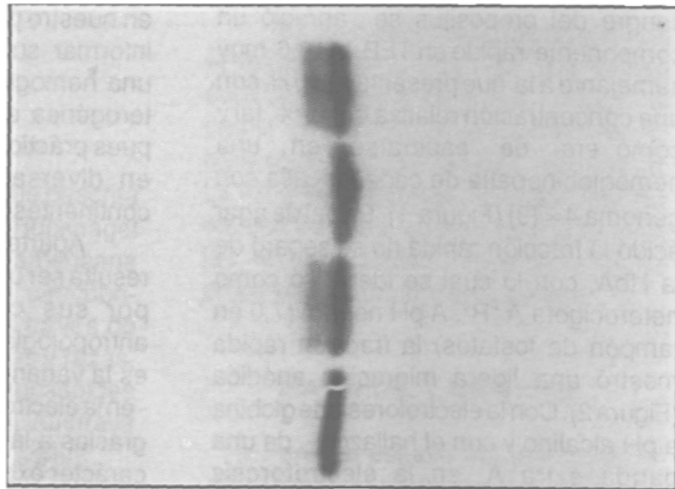


**Figura 1**

Migración electroforética de la banda de hemoglobina en acetato de celulosa, pH 8,4

Propositus

Hijo



**Figura 2**

Migración de la Hb I en electroforesis de acetato de celulosa a pH neutro (7,0)

## ABSTRACT

In a caucasian fellow with polyethnic origin, and in one of his two sons, was demonstrated the heterocigote presence of Hb I  $\alpha_2$  16 Lis-Glu (Hb AI). In neither of them were found hematologic abnormalities in their hemogram. The mutant fraction comprehended the 27% of the total hemolizate, as it have been expected in an hemoglobinopathy of alfa chains with duplicated genome. It is make a brief reference in ditribution an anthropologic aspects of this rare variant described for first time in Costa Rica.

## REFERENCIAS

1. Rucknagel, D. C., Page, E.B., Jensen, W.M. Hemoglobin I. An inherited hemoglobin anomaly. *Blood* 1955; 10:999-1009.
2. Laboissiere, A., Vella, E. HB I in a white family in Saskatoon. *Clin. Biochem.* 1971; 4:104-113.
3. Winter, W.P. Hemoglobin variants of the United States. In: Winter, W.P. (ed). Hemoglobin variants in human populations, vol II. CRC Press, Boca Ratón, Florida: 1986; 50-69.
4. Salzano, F.M. Hemoglobin variants in Brasil. In : Winter W.P. (ed). Hemoglobin variantes in human populations, vol II. CRC Press, Boca Ratón , Florida: 1986; 118-130.
5. Wilkinson, T., Cowan, J.A., Trent, JA. Hemoglobinopatías of Australia, New Zeland, and the Pacific Islands. In; Winter, W. P. (ed). Hemoglobin variants in human populations, vol II. CRO Press, Boca Ratón, Florida: 1986; 172.
6. Baur,EW. Hb I, in a caucasian family; independent mutation or common origin? *Humangenetik* 1968; 6: 368-372.
7. Moragon , AC. Iturrioz, A.P. , Sotos, A.G., García, S.C. Fernández, E.L. Primeros hallazgos de Hb I en la población española. *Sangre* 1976; 21:229-232.
8. Yi-tao Zeng, Hemoglobin variants in human populations, vol II. CRC Press, Boca Ratón, Florida; 1986:135.
9. Bunn, H.F., Forget, B.G., Ranney, H.M. Hemoglobino-pathies. VII. W.B. Sanders Co, Philadelphia.1977:308.
10. Shibata, S. Ohba, Y Geographical distribution of abnormal *Hemoglobin* variants in Japan. In: Winter, W. P (ed) Hemoglobin variants in human populations, vol II. CRC Press, Boca Ratón, Florida: 1986:146
11. Schneider, R.G., Alperin, J. &, Beale, D., Lehmann, H. Hb I in an american negro family. *J. Lab. Clin. Med.* 1966.: 68:940-946.
12. Cabannes, R.J.R, Fabritius H., Sangre, A, Kple-Faget, P. Hemoglobin variants: distribution in West Africa. In: Winter W.P.(ed). Hemoglobinvariants in human populations, vol II. CRC Press, Boca Ratón, Florida: 1986:11-25
13. Honig, G.R. y Borders M. Hemoglobin C//A. *Acta Haemat.* 1980; 63:274-277.
14. Dacie, J.V., Lewis. S.M Hematología práctica, 2da ed. Ediciones Toray, Barcelona, 1 970:-22-46.
15. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Jiménez, J., Montero, A. G. Diagnóstico de Hemoglobinopatías y de trastornos afines. Enfoque poblacional del problema. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1981; 90: 127-143.
16. Schneider, 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 of Globin chains. *Clin. Chem.* 1974; 20: 1111-1115.

17. Robinson, A.R. Robson, M., Harrison, A.P., Zuelzer, W.W. A new technique for differentiations of Hemoglobin. *J. Lab. Clin, Med.* 1975; 50: 745-752.
18. Efremov, G.D. Starch gel electrophoresis. In: Methods for the detection of hemoglobinopathies. DHEN Publ. Center for Disease Control, CDC, Atlanta, 1973; 64-66.
19. Efremov, G.D. Huisman, T.H.J. Bowman, K., Wrightson, R.N. Microchromatography of Hemoglobins II. A rapid method for the determination of Hb A2. *J. Lab. Clin, Med.* 1974 83:657-664.
20. 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; 413-428.
21. Piña, L.I., Ruiz G. Hemoglobina I-Philadelphia ( $\alpha$  16(A14) Lis- Glu) en familia mexicana identificado durante una encuesta realizada en el Estado de Chiapas. *Rev. Invest. Clin.* 1991; 4.3:252-254.
22. Lehmann, H, Hunstman, R.G. Man's Haemoglobins. 2nd ed. North-holland Publishing Company, Amsterdam, 1974: 423.
23. Shneider, R.G, Barwick R C. Measuring relative electrophoretic mobilities of mutant hemoglobins and globin chains. *Hemoglobin* 1978; 2:417-435.