

SINDROMES DREPANOCITICOS EN POBLACION DE LA PROVINCIA DE PUNTARENAS

German Sáenz*, Mario Chaves*, Elizabeth Castro**, Marietta Ramón***, Martín Barboza**, Javier Jiménez*, Alberto Montero*, Guido Arroyo*, Eliécer Valenciano*.

RESUMEN

En 54 síndromes drepanocíticos oriundos de la Provincia de Puntarenas, Costa Rica (14 SS, 38 AS, y dos SC) estudiados en individuos con edades entre uno y 65 años, fue posible determinar las características fenotípicas y/o genotípicas de su hemoglobinograma, destacándose en particular la existencia concomitante de alfa-talasemia (α -tal) en un número significativo de fenotipos AS (21 por ciento) y de SS (28.6 por ciento). En estos últimos, se observó valores promedio mayores de Hb, Hto y de Hb F y, menores de reticulocitos, de DI y del índice CHCM, respecto de la clásica anemia drepanocítica no complicada con genes de alfa-tal. Se hizo evidente una alta prevalencia de deficiencia de hierro (38 por ciento) en los pacientes homocigotos SS, y en un 15 por ciento de toda la población estudiada (n=54) se pudo detectar niveles disminuidos de los folatos, séricos. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1987; 8(3):129-134].

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 las caracterizan y compararlas con patrones análogos citados en la literatura, con pre-

sencia 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 1), 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 estudio hematológico, ninguna paciente femenina con síndromes drepanocítico mayor (por ejemplo, Hb SS), se encontraba en condiciones de gravedad. Ningún paciente -varón o mujer-, había recibido alguna 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 (19,21) 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. (22) y el porcentaje de drepanocitos irreversibles (DI) por el procedimiento de Serjeant et al. (17). Las Hbs A₂ y S se cuantificaron por elución, luego de la electroforesis en acetato de celulosa y tampón de tris-edta-borato (14).

* CIHATA

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

*** Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

CUADRO 1

EDAD Y DISTRIBUCION DEL SEXO
EN 54 PACIENTES CON SINDROMES DREPANOCITICOS

Grupo etario (años)	Hb SS			Hb SC			Hb 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	8	14	-	-	2	16	22	38

La prueba de solubilidad fue la de Nalbandian et al. (8) y la electroforesis de la Hb se efectuó en el mismo 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 nor-

malización que mantiene el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios (ámbitos de referencia: folatos: 5-20 ng/ml; B₁₂: 150-1050 pg/ml).

RESULTADOS

De los 54 síndromes de HbS estudiados, 14 correspondieron a la enfermedad homocigota por Hb S (Hb SS), 38 al rasgo de la Hb S (fenotipo AS), y dos casos fueron doble heterocigotos para Hbs S y C (fenotipo SC). En los 14 casos drepanocíticos, se obtuvo los siguientes valores hematológicos que se indican en el cuadro 2.

CUADRO 2**VALORES HEMATOLOGICOS EN 14 PACIENTES DREPANOCITICOS (Hb SS)
DE LA PROVINCIA DE PUNTARENAS**

Hb (g/dl)=	7,9 ± 1,4	(n=13)
Hto (%)=	25,2 ± 3,5	(n=14)
CHCM (%)=	31,4 ± 1,3	(n=13)
Reticulocitos (%)=	10,2 ± 4,2	(n=14)
Drepanocitos irreversibles=	12,4 ± 6,6	(n=13)
HbF (%)=	10,6 ± 5,0	(n=14)
HbA ₂ =	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 (%)=	25,2 ± 12,7	(n=11)
Folatos séricos (ng/ml)=	14,7 ± 9,4	(n=11)
Vit. B ₂ (pg/ml)=	670,0 ± 254,6	(n=11)

Tres de los 14 pacientes presentaron un índice de saturación (IS) menor de 16 por ciento (6,8, y 9,2 %), 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 llamativamente superiores a 9,0 g/dl. Los hallazgos promedios de estos 4 casos fueron los siguientes: Hb(g/dl)= 9,55; Hto (%)= 29,1; CHCM (%)= 30,4; HbF =14,6; HbA₂3,1; FeS = 79,8.

Los 38 casos AS fueron divididos en dos grupos (Cuadro 3), de acuerdo a la concentración relativa de la Hb S. En uno, los valores de Hb S

fueron mayores de 34 por ciento, y en el otro, el porcentaje fue menor de esa cifra, por lo que se presumió que eran también portadores de α -tal. Dos casos (5,3 por ciento) con deficiencia de hierro no fueron incluidos en el primer grupo, perteneciendo el hallazgo a mujeres de 1 y 29 años.

En estos 38 fenotipos AS se encontró un total de 6 casos con deficiencia de folatos (15,8 por ciento) y, en los que se realizó la cuantificación de Vitamina B₁₂, (30/38), no hubo ninguno con valores bajos. En dos pacientes se logró demostrar la existencia de la doble condición heterocigota Hb SC con valores promedio de 14,0 g/dl, CHCM de 35 por ciento, reticulocitos de 3,5 por ciento, Hb F de 3,6 por ciento, y una concentración relativa de Hb S de 48 por ciento, no evidenciándose DI en los frotis.

CUADRO 3

**ALGUNOS VALORES HEMATOLOGICOS EN 38 CASOS
HETEROCIGOTOS PARA Hb S (FENOTIPO AS)**

Fenotipo	No.	HbS (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	FeS(ug/dl)	IS (%)
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.

DISCUSION

Se designan como síndromes drepanocíticos a aquellos fenotipos hemoglobínicos en donde existe Hb S (alfa₂beta₂^{6glu} → ^{val}) sea en doble dosis (anemia drepanocítica, Hb SS), en forma heterocigota con la Hb A (fenotipo común AS) con otra Hb anormal (C, E, G, etc.), con genes de β[tal, x tal, etc.), con genes de α-tal (α^o -tal, a+tal), o con la persistencia hereditaria de la Hb F (S/PHHbF). El presente estudio permitió destacar las características hematológicas más relevantes de algunos de estos síndromes en la localidad estudiada y los posibles genotipos involucrados. Los valores hematológicos encontrados en 14 casos de drepanocitosis fueron muy cercanos a los descritos por Serjeant et al. (18) 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 drepanocitosis clásica (Hb SS) de otros fenotipos que cursan con ese mismo patrón S + F (por ejemplo SD_β, S/β^o -tal, S/ β -tal, S/ PHHbF), en especial cuando la Hb total es mayor de 9g/dl, se encuentra microcitosis, si las manifestaciones clínicas sean ligeras o moderadas y se demuestra esplenomegalia en la edad adulta (4). El problema de diferenciar la Hb SS del genotipo S/ β^o -tal ha sido analizado por Serjeant et al. (20), destacándose que la microcitosis y los niveles de la Hb A₂ 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). En este trabajo no se logró detectar ningún caso de Hb S con grupo de β-tal. Un problema importante, recientemente descrito, es la diferenciación entre la clásica SS y la SS + α-tal, habiéndose demostrado que existe en pacientes con Hb SS de raza negra una importante subpoblación en los que coexiste la interacción con α-tal (3,20).

Muchos de estos casos son objeto de confusión con S/^o-tal (21), por la microcitosis, la hipocromía y el número de codocitos. Esta coexistencia de Hb SS y α-tal (en especial Hb SS + α^o tal o forma homocigota del gene α-tal 2), origina un cuadro hematológico caracterizado por microcitosis, hipocromía, niveles altos de Hb F y cifras también más altas de la Hb total, en relación a lo que se observa en la clásica SS (3,6,7,21). Asimismo, se ha descrito en esos genotipos un ligero aumento relativo de la HbA₂ (20,23), pero no absoluto (21). La clínica de estos síndromes de SS+ α-tal, en especial cuando coexiste α^o-tal, es menos severa que la clásica drepanocitosis (2,6) posiblemente por la reducción de la CHCM la cual minimizaría la tendencia "sicklémica" (19) y también, por los mayores niveles de la HbF, factor que se sabe es "antisicklémico" (3). Es importante destacar la esplenomegalia, la cual en aproximadamente un 50 por ciento de los casos se puede encontrar en los cuadros de SS + α-tal, siendo menos conspicua en SS

+ α + -tal (forma heterocigota del gene 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, al destacarse en ellos valores ligeramente más elevados de Hb (X= 9.55 g/dl) así como de la Hb F (X =14.6%). De los análisis efectuados, señalamos también que en dos de ellos se observó una hipocromía ligera y que la CHCM promedio de los 4 casos fue de 30.4 en vez de la de 31.4 por ciento que fue el valor medio de todos los casos SS. Además en 3 de esos 4 casos, se puede sustentar aún más la existencia de +tal, por los valores que se hallaron de la Hb S (29, 30 y 31%) en algunos de sus familiares AS, ya que de acuerdo con Serjeant et al (20), los individuos AS sin deficiencia de hierro con valores del 28 por ciento de Hb S sugieren fuertemente la coexistencia de α -tal en tanto que si lo son entre 28 y 34 por ciento, lo sería para la interacción con α +tal. En este sentido, 8 de los 38 casos AS estudiados (aproximadamente el 21%) parecen corresponder a este patrón de α + tal 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 de alta prevalencia en raza negra (5), hecho que recientemente se ha corroborado en nuestra población neonatal de esa raza (16). Previamente, Sáenz et al. (12) ya habían señalado el hallazgo de α -tal en Costa Rica en un heterocigoto AS. Asimismo 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 (21,4%) y en los heterocigotos (5,3%). 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). Por otra parte, se ha sugerido que el efecto deletéreo de la deficiencia de hierro sobre la síntesis de cadenas es más evidente cuando existe α -tal, presumiéndose que dicho metal interactúa con el α -tal dándose como resultado una mayor reducción de la síntesis de dichas cadenas, y por ende de la CHCM (7). En un 15,4 por ciento de la población estudiada (SS y AS), se demostró valores ligeramente bajos de folatos séricos, sin embargo no observamos un cuadro megaloblástico periférico. En los dos casos doble heterocigotos para Hb S y C, se pudo comprobar la característica de esta condición hereditaria en cuanto a los

niveles de Hb y a la CHCM (15, 18).

ABSTRACT

In a study of 54 patients with sickle cell syndromes from Puntarenas, Costa Rica (14 SS, 38 AS and 2 SC), 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 (21 per cent) and SS (28.6 per cent) phenotypes, a noteworthy finding was the concomitant existence of α -tal (α +tal trait). In the latter, the average values of hemoglobin, hematocrit and Hb F were higher than those found in sickle cell anemia without α -tal complication, while the reticulocyte count, the DI and the CHCM index were lower. A high incidence of iron deficiency (21,4 per cent) was evident among the homozygous SS patients. In a 15 per cent of the whole population studied (n=54) it was possible to determine low levels of serum folates.

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. Kleman, K.M., Preisler, H. et al. Concurrent sickle cell anemia and α -thalassemia. *N. Eng. J. Med.*, 1982; 396:270-274.
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.
7. Milner, P.F. Thalassemias, hemoglobinopathies and sickle cell disease. In: *Hematology*, 1983; 2:181-241. John Wiley and Sons, Inc. N.Y.

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; 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., Atmella, 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. & 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. & Chaves, M. Enfermedad por Hemoglobina SC y patología ocular. *Acta Méd. Cost.*, 1982; 249-254.
16. Sáenz, G.F., Chaves, M., Grant, S., Barrenechea, M., Arroyo, G., Valenciano, E., Jiménez, J. y Montero, A.G. Hemoglobinas anormales, alfa talasemia y deficiencia de la G6PD eritrocítica en recién nacidos de raza negra. *Sangre*, 1984; 29:861-867.
17. 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.
18. Serjeant, G.R. & Serjeant, B.E. A comparison of erythrocyte characteristics in sickle cell syndromes in Jamaica. *Brit. J. Haemat.*, 1972; 23:205-213.
19. 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.
20. 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.
21. Sewell, A., Millard, D. & Serjeant, G. The interaction of alpha thalassaemia with SS disease. In: *The Red Cell*. Alan R. Liss, Inc., N.Y. 1978; 93-102.
22. 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.
23. Wrightstone, R.N. & Huisman, T.H.J. On the levels of hemoglobins F and A₂ in sickle-cell anemia and some related disorders. *Am. J. Clin. Path.*, 1974, 61:375-381.