

Hemoglobinopatías poco comunes en Costa Rica*

por

Jorge Elizondo, German F. Sáenz, Carlos A. Páez, y Guido Arroyo

(Recibido para su publicación el 24 de octubre de 1978)

Abstract: Among the rare hemoglobinopathies found in Costa Rica are those of the Alfa, Beta, and Delta chains. Among these, Hb Cubujuquí, an undescribed variant, is of special interest. There was an association between the different thalassemic syndromes and their combinations with abnormal hemoglobins.

Se considera que una hemoglobinopatía es poco común cuando se observa con una frecuencia menor del 0,1 % en una población dada (Oficina Mundial de la Salud [OMS]).

En Costa Rica la frecuencia de la hemoglobina S (Hb S) en la población escolar general es de 2,5 %; de la Hb C de 0,4 %; y de la variedad de beta talasemia menor de 0,25 % (Sáenz *et al.*, 1979a). Estas tres hemoglobinopatías son, por lo tanto, las más frecuentes y las que tienen mayor trascendencia clínica, sobre todo en sus formas homocigotas o dobles heterocigóticas, como serían los síndromes drepanocíticos tipo SS y SC y los de interacción de Hb S con genes talasémicos. Por el contrario hay hemoglobinopatías muy poco comunes en algunas áreas geográficas y otras que aparecen como mutantes totalmente nuevas, siendo ambos hallazgos de gran interés como marcadores genéticos y antropológicos y, aún clínicos, para una determinada población.

El propósito de este trabajo es señalar las hemoglobinas anormales y las variedades de talasemias poco frecuentes que hemos observado en Costa Rica y discutir la importancia de sus hallazgos.

MATERIAL Y METODOS

La mayoría de las hemoglobinopatías poco comunes descritas en Costa Rica han sido detectadas en un estudio general de población escolar realizado en un total de 12.000 muestras de sangre, siguiendo un diseño metodológico y estadístico en vías de publicación (Sáenz *et al.*, 1978d), que ha permitido detectar anomalías

* Investigación hecha en el Centro de Referencia e Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines, Universidad de Costa Rica, Facultades de Microbiología y Medicina, Hospital San Juan de Dios. Financiada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de Costa Rica (CONICIT).

que a este respecto se presentan en el país y que al mismo tiempo permitirá señalar la frecuencia de las distintas hemoglobino patías a nivel nacional.

RESULTADOS

Hasta el momento de esta publicación hemos registrado en nuestro país los siguientes defectos poco frecuentes de la Hb:

- 1-- Hbs anormales de cadenas alfa:
Hb Cubujuquí, $\alpha 141$ (HC3) Arg \rightarrow Ser
Hb Suresnes, $\alpha 141$ (HC3) Arg \rightarrow His
- 2-- Hbs anormales de cadenas beta:
Hb Korle-Bu, $\beta 73$ (E17) Asp \rightarrow Asn
Hb E, $\beta 26$ (B8) Glu \rightarrow Lis
Hb New York, $\beta 113$ (G15) Val \rightarrow Glu
- 3-- Hbs anormales de cadenas delta:
Hb A₂' (B₂)
- 4-- Síndromes drepanocíticos:
Hb SC
Hb S/Korle-Bu
Hb S/ β^+ -tal
Hb S/ β^0 -tal
Hb S/ $\delta\beta^0$ -tal
Hb S/ α -tal
- 5-- Talasemias:
Hb Bart
 β^0 -tal
 $\delta\beta^0$ -tal o F-tal
 β^+ -talasemia mayor tipo Sicilia (enfermedad de Cooley)
A₂ F-tal (tipo negro)

Enfermedad por Hb H (Genotipo α -tal 1/ α -tal-2)
- 6-- Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (tipo negro)

DISCUSION

La Hb J-Cubujuquí (Sáenz *et al.*, 1977c) fue identificada en nuestro país en 1976, en un escolar de 7 años de edad de la ciudad de Heredia, siendo una mutante en la que hay sustitución de arginina por serina en la posición 141 de las cadenas alfa; cambio estructural que aparentemente hace muy estable a la forma desoxiHb de la molécula, lo cual lleva a mayor afinidad de la Hb por oxígeno y por consecuencia a eritrocitosis. La Hb Suresnes (Sáenz *et al.*, 1978a), hallada en Nicoya en dos familias mestizas, muestra una sustitución de arginina por histidina en la posición 141 de las cadenas alfa; es una Hb rápida. Fue señalada por vez primera en París (Poyart *et al.*, 1976) y es sintomática con alta afinidad por el oxígeno. La hemoglobina Korle-Bu (Elizondo *et al.*, 1976) de origen ghaniano,

encontrada en una familia limonense de raza negra, no había sido descrita en Hispanoamérica al momento de nuestra publicación en 1976; en ella el residuo de ácido aspártico 73 de la cadena beta es sustituido por asparagina, siendo totalmente asintomática y “antisiclémica” cuando se hereda en conjunción con la Hb S. Es típicamente una Hb lenta. Su presencia señala al gen de esa zona de Africa en nuestro país y la importancia que tiene su reconocimiento adecuado, por la confusión que puede acarrear con la Hb S ya que su migración electroforética es idéntica a pH alcalino.

En la hemoglobina E (Sáenz *et al.*, 1977a) el cambio mutante de la cadena beta es de ácido glutámico por lisina en la posición 26. Integra una de las clásicas hemoglobinas lentas junto con la C y la O Arabia, y es típicamente asiática. Fue observada en nuestro país en tres residentes de origen salvadoreño, habitantes de Sarchí de Grecia. En Hispanoamérica esta Hb fue descrita en Jamaica y en Trinidad y es altamente frecuente en Birmania y Tailandia, así como en ciertas poblaciones mongoloides de la India y Malaya. Ha sido encontrada en poblaciones primitivas Veddoides de Ceilán y Semoy y descrita también en Taiwan, Indonesia y Nepal. Por ser los poseedores de esta Hb E de origen salvadoreño es interesante lo que señalan Bloch *et al.* (1972) en ese país, en cuanto a que la población aborigen es descendiente de las tribus Maya-Quiché y Aztecas. La población actual es intermezcla de la masa aborigen, con las razas negra y caucásica, originando las variaciones raciales mongoloide (80%) y caucasoide y negroide (20%).

A fines de 1977, descubrimos la última Hb anormal, resultando ser la rara variante New York (Sáenz *et al.*, 1978c) de cadenas beta, por sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 113. Fue estudiada en nuestro país en tres miembros de diferentes familias de origen guanacasteco residentes en Limón y es muy factible que tengan antecesores de raza china, hecho frecuente en esa zona del Pacífico seco de Costa Rica. Es una mutante rápida de origen asiático, señalada en individuos provenientes de Taiwan y por primera vez en una familia chino-estadounidense (Ranney *et al.*, 1967).

Como Hb A₂' o Hb B₂, se conoce a un grupo heterogéneo de mutantes de la Hb A₂ normal. Por ser mutantes de ese menor componente hemoglobínico, su concentración no sobrepasa al 2% de la Hb total en los heterocigotos, y no está asociada a ninguna alteración clínica importante. Su principal interés es como marcador genético. Como grupo, la frecuencia de Hb A₂' en nuestro país es de 0,3%.

De las hemoglobinas mixtas y síndromes drepanocíticos, hemos registrado los doble heterocigotos SC (Elizondo y Solano, 1965) y S/Korle-Bu (Elizondo *et al.*, 1976), así como la asociación del gene S con los talasémicos beta+ (Zomer y Rivera, 1967), beta⁰ (Sáenz *et al.*, 1978b), delta beta (Sáenz *et al.*, 1976a) y alfa-tal-1 (Sáenz *et al.*, 1978e). Los primeros tres estudiados han sido casos sintomáticos.

Las variedades de talasemia poco comunes —haciendo exclusión de la beta talasemia clásica con A₂ elevada— que hemos estudiado, son la alfa, con Hbs Bart y H en sangre de cordón (Sáenz *et al.*, 1977b); el gene beta⁰-tal que suprime la síntesis de las cadenas beta, hecho que logramos demostrar en dos dobles heterocigotos S/Beta⁰-tal en que no detectamos Hb A; la delta-beta⁰ o F-talasemia (Sáenz *et al.*, 1974) con ausencia de Hb A en el doble heterocigoto S/delta-beta⁰-tal y elevación de Hb fetal en el heterocigoto simple; la enfermedad de Cooley clásica, tipo Sicilia (Sáenz *et al.*, 1976b), y la enfermedad por Hb H en un niño de 7 años con el Genotipo α^{-1}/α^{-2} (Sáenz *et al.*, 1979b). La A₂F-tal (Sáenz *et al.*, 1977d; tipo negro) con presencia de elevaciones concomitantes de A₂ y F, es una rara asociación talasémica que observamos en una niña de raza negra.

Por último se ha estudiado un grupo de pacientes con persistencia hereditaria de Hb fetal tipo negro (Sáenz *et al.*, 1975), con niveles de Hb F de 15-35%. Esta hemoglobinopatía puede confundirse con la delta-beta talasemia, con la que guarda estrecha relación bioquímica. La distribución de la hemoglobina fetal en la persistencia es homogénea en la población eritrocítica, carácter distintivo de particular interés para su identificación.

Algunos expertos han insistido reiteradamente en la importancia de contar en Latinoamérica con el máximo de información acerca de la presencia de mutantes hemoglobínicas que permitan inferir las características etnológicas de nuestras poblaciones y las corrientes migratorias que han seguido. Creemos que los datos aportados en este trabajo son de gran utilidad para ese propósito.

RESUMEN

Entre las hemoglobinopatías poco comunes detectadas en Costa Rica se encuentran las de cadenas alfa, beta y delta. Dentro de ellas se destaca en particular la Hb Cubujuquí como una variante hemoglobínica no descrita hasta el momento. Existe una asociación entre los diversos síndromes talasémicos y sus combinaciones con hemoglobinas anormales presentes en nuestra población.

REFERENCIAS

- Bloch, M., G. Sancho, Ra. Cea, M. Rivera, A. N. Zelaya, & E. Montes
1972. La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en El Salvador. *Rev. Inst. Inv. Méd.*, 1: 397-412.
- Elizondo, J., & L. Solano
1965. Hemoglobinopatía SC. Estudio de una familia costarricense. *Act. Méd. Cost.*, 8: 15-18.
- Elizondo, J., G. F. Sáenz, M. A. Alvarado, & M. Ramón
1976. Hallazgo de la hemoglobina Korle-Bu (alfa₂ beta₂ 73 asp-asn) en Costa Rica. *Sangre*, 1: 54-56.
- Oficina Mundial de la Salud (OMS)
1972. Tratamiento de las hemoglobinopatías y de los trastornos afines. Informe de un grupo científico de la O. M. S. Serie Informes Técnicos No. 509.
- Poyart, C., R. Krishnamoorthy, E. Bursaux, G. Gacon, & D. Labie
1976. Structural and functional studies of Haemoglobin Suresnes or Alfa 141 (HC3) Arg-His. A new high oxygen affinity mutant. *Febs Letters*, 60: 103-106.
- Ranney, H. M., A. S. Jacobs, & R. Z. Nagel
1967. Hemoglobin New York. *Nature*, 213: 876-879.
- Sáenz, G. F., M. A. Alvarado, & G. Arroyo
1974. F. (Delta-Beta) Talasemia en Costa Rica. *Act. Méd. Cost.*, 17: 63-76.
- Sáenz, G. F., M. A. Alvarado, G. Arroyo, & G. Montero
1975. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal en Costa Rica (tipo negro). *Rev. Hosp. Nal. Niños "Carlos Sáenz Herrera"*, 10: 135-150.
- Sáenz, G. F., G. Sánchez, & B. Monge
1976a. Síndromes drepanocíticos en Costa Rica. IV. Hemoglobina S/Beta-Delta Talasemia (S/F Talasemia). *Act. Méd. Cost.*, 19: 3-9.

- Sáenz, G. F., B. Monge, G. Arroyo, & M. A. Alvarado
1976b. Enfermedad de Cooley en Costa Rica. *Sangre*, 21: 117-122.
- Sáenz, G. F., M. A. Alvarado, E. Alfaro, J. Jiménez, & G. Montero
1977a. Diagnóstico neonatal de hemoglobinopatías. *Sangre*, 22: 339-345.
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, M. A. Alvarado, F. Atmetlla, G. Arroyo, G. Martínez, F. Lima, & B. Colombo
1977b. Chemical characterization of a New Hemoglobin variant. Hemoglobin J-Cubujiquí (Alfa₂ 141 [HC3] Arg-Ser Beta₂). *Biochim. Biophys. Acta*, 494: 48-50.
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, G. Arroyo, G. Montero, & J. Jiménez
1977c. Talasemia A₂ -F en raza negra costarricense. *Act. Méd. Cost.*, 20: 373-378.
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, B. Colombo, M. A. Alvarado, G. Arroyo, & F. Atmetlla
1977d. Hallazgo de la hemoglobina E (Beta 26 [Beta 8] Glu-Lis) en Costa Rica. *Sangre*, 22: 652-655.
- Sáenz, G. F., M. A. Alvarado, G. Arroyo, E. Alfaro, G. Montero, & J. Jiménez
1978a. Hemoglobin Suresnes in a Costa Rican Woman of Spanish-Indian ancestry. *Hemoglobin*, 2: 383-385.
- Sáenz, G. F., M. A. Alvarado, J. Elizondo, G. Arroyo, F. Atmetlla, E. Valenciano, J. Jiménez, G. Montero, & R. Jiménez
1978b. Estudio de laboratorio de las hemoglobinopatías y trastornos afines. Parte II: Preconización de una metodología. *Sangre*, 23: 489-502.
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, G. Arroyo, J. Jiménez, & G. Montero
1978c. Síndromes drepanocíticos en Costa Rica. VI. Síndrome de heterocigosis doble S/alfa-talasemia. *Sangre*, (en prensa).
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, & C. A. Páez
1978d. Hallazgo del gene Beta⁰ (supresor) en Costa Rica. *Sangre*, 25: 196-201.
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, & G. Arroyo
1978c. Hemoglobin New York (Alfa₂ Beta₂ 113 Glu-val) in Costa Rica. *Acta Haemat.*, (en prensa).
- Sáenz, G. F., J. Elizondo, G. Arroyo, J. Jiménez, G. Montero, & E. Valenciano
1979a. Diagnóstico de hemoglobinopatías y de trastornos afines. Aborde poblacional del problema. *Bol. Ofic. Sanit. Pan-amer*, (en prensa).
- Sáenz, G. F., E. Jiménez, & L. Mora
1979b. Enfermedad por Hb H en Costa Rica. *Sangre* (en prensa).
- Zomer, M., & A. Rivera
1967. Primer caso de hemoglobinopatías S-Talasemia en Costa Rica. *Act. Méd. Cost.*, 10: 71.