

Hemoglobinopatía H: comunicación de un caso identificado en Monterrey, Nuevo León

Guillermo J Ruiz Delgado,* Eduardo Vázquez Garza,* Bertha Ibarra,** F Javier Perea,** David Gómez Almaguer*

RESUMEN

Los síndromes talasémicos hereditarios se distinguen por deficiencias variables en la producción de las cadenas de hemoglobina normal, en nuestro país la talasemia beta es la más frecuente. Existen pocos registros de casos de talasemia alfa. Se comunica el caso de una paciente con talasemia alfa con hemoglobina H en Monterrey, Nuevo León. El estudio molecular de los genes de cadenas alfa identificó el alelo - SEA de talasemia alfa 1. La enfermedad por hemoglobina H es infrecuente en nuestro país, aunque clínicamente es más grave. Cuando aparece se observan precipitados eritrocitarios de Hb H y la Hb A2 en valores disminuidos. El diagnóstico de talasemia debe incluirse como posibilidad diagnóstica en el paciente con microcitosis o hipocromía eritrocítica, con o sin anemia.

Palabras clave: síndromes talasémicos, talasemia alfa y beta, hemoglobina H.

ABSTRACT

Hereditary thalassemic syndromes are characterized by variable deficiencies in the production of normal hemoglobin chains. In Mexico, beta (β) thalassemia is the most frequent. There are few documented cases reported of alpha thalassemias. We present the case of a female patient with a diagnosis of alpha thalassemia with hemoglobin F identified in Monterrey, Nuevo León. The molecular study of the alpha chain genes identified the thalassemia alpha 1 SEA allele. Thalassemia should be considered in patients with microcytosis and hypochromia, with or without anemia.

Key words: thalassemic syndromes, alpha thalassemias, beta (β) thalassemia, hemoglobin H.

Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios de la molécula de la hemoglobina, caracterizados por deficiencias variables en la producción de alguna de las cadenas que la forman, con alteración de la proporción de las hemoglobinas normales.¹ En nuestro país la forma más frecuente es la talasemia beta, en la cual la síntesis de las cadenas beta de la hemoglobina está disminuida.²

La talasemia alfa es mucho menos frecuente en México y tiene grados variables de defectos en la síntesis de las cadenas alfa, lo que determina diversas formas clínicas: el portador silencioso (con un gen afectado), el rasgo de talasemia alfa (con dos genes alfa afectados, - alfa/ o - -/), la hemoglobinopatía H (tres genes alfa afectados, - alfa/- -) y la hemoglobinopatía Bart's, incompatible con la vida (los cuatro genes alfa están afectados, - -/- -).¹ En nuestro país se han descrito al menos siete familias³⁻⁷ y dos casos independientes,⁸ aún cuando se identificaron varios casos de talasemias alfa.^{4,8} Se comunica un caso de hemoglobinopatía H identificado en Monterrey, Nuevo León.

CASO CLÍNICO

Mujer de 22 años de edad con ancestros orientales (Cantón, China). Se le diagnosticó anemia desde los 14 años de edad; por este motivo acudió al Hospital Universitario de Nuevo León. En la exploración física

* Hematología. Hospital Universitario. Universidad Autónoma de Nuevo León.

** División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz-Delgado. Hematología, Hospital Universitario de Nuevo León. Avenida Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: (522) 588-4106. E-mail: gruiz2@clinicaruiz.com
Recibido: julio, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

se identificaron: palidez de tegumentos y conjuntivas y esplenomegalia. En la citometría hemática se encontró anemia (Hb de 8.2 g/dL) microcítica (VGM de 59 fL) e hipocrómica (HCM de 17 pg). En la electroforesis de hemoglobinas se encontraron 15% de hemoglobina H en pH neutro, con 2.24% de hemoglobina F. Los estudios moleculares de los genes de las cadenas alfa de la hemoglobina permitieron identificar el alelo - SEA de talasemia alfa 1.

DISCUSIÓN

El genotipo normal de los genes de la cadena alfa de la hemoglobina se designa alfa alfa/alfa alfa. Normalmente se heredan cuatro genes alfa, dos de cada uno de los padres. Estos cuatro genes producen cadenas alfa en cantidad equivalente a la de las cadenas beta, dando lugar a una relación de cadenas beta/cadenas alfa, de 1:1. La mayor parte de las talasemias alfa resulta de una disminución en el número de cadenas alfa producidas, debido a la eliminación de uno, dos, tres o de los cuatro genes alfa. Las diversas formas clínicas de talasemia alfa son comunes en los países del sudeste de Asia, en China y Filipinas. En menor proporción se encuentran en afroamericanos y en habitantes de las costas del Mediterráneo. La gravedad clínica de las formas de talasemia alfa depende de su genotipo. En los portadores silenciosos (- alfa/ alfa alfa) el cuadro hematológico es normal o con algunos cambios leves, con disminución del volumen globular medio (microcitosis) y de la concentración media de hemoglobina (hipocromía). Sólo en los recién nacidos pueden demostrarse rastros (1 a 2%) de Hb Bart's (tetramero de cadenas gamma, gamma 4), que desaparecen en la edad adulta. El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse al analizar el ADN. En la talasemia alfa menor o rasgo talasémico (- alfa/- alfa o -/- alfa alfa) los hallazgos hematológicos antes descritos se acentúan: los eritrocitos son ligeramente microcíticos e hipocrómicos y la cifra de Hb es normal-baja, o ligeramente inferior a los valores de referencia. Se observan eritrocitos en "blanco de tiro" y poiquilocitosis. En recién nacidos se encuentra de 2 a 10% de Hb Bart's, concentraciones que contribuyen a distinguir esta variedad de talasemia alfa de los portadores silenciosos, cuya concentración de Hb Bart's es inferior

a 2%. Al igual que en los portadores silenciosos, el padecimiento únicamente puede diagnosticarse con certeza mediante un análisis de ADN.

La enfermedad por hemoglobina H es clínicamente más grave.¹ El recién nacido en apariencia es normal, pero al final del primer año de edad manifiesta esplenomegalia y anemia. Esta última es también microcítica hipocrómica, con cifras de hemoglobina entre 9 y 12 g/dL y reticulocitosis. En los eritrocitos se observan los precipitados de Hb H característicos. En neonatos, la electroforesis de la Hb muestra Hb Bart's de 25 a 40% y con el crecimiento es sustituida por Hb H (tetramero de cadenas beta, beta 4). La Hb A2 casi siempre está disminuida. La mayoría de los pacientes con enfermedad por Hb H no requiere tratamiento. Sin embargo, las infecciones intercurrentes deben tratarse lo antes posible, hay que evitar el uso de medicamentos oxidantes. El desarrollo corporal de estos enfermos habitualmente es normal y el pronóstico es bueno.

La hidropesía fetal, que de manera casi exclusiva se encuentra en el sureste de Asia y algunas islas del Mediterráneo, es la forma más grave de talasemia alfa; es necesariamente mortal y los recién nacidos que la padecen viven pocas horas. Los neonatos son: pequeños, edematosos, con ascitis y distensión abdominal. Habitualmente tienen hepatomegalia y esplenomegalia acentuadas. Sus valores eritrocíticos son microcíticos hipocrómicos, con concentraciones de hemoglobina de entre 4 y 10 g/dL y cambios morfológicos acentuados. El estudio electroforético de la hemoglobina muestra cifras de Hb Bart's de 80%, con 20% de hemoglobina embrionaria Portland (zeta 2/gamma 2); no se identifica Hb adulta. El padecimiento puede diagnosticarse antes del nacimiento, al estudiar el ADN de especímenes de corion, obtenidos por biopsia, entre la sexta y la décima semanas del embarazo.

En nuestro país las talasemias alfa son menos frecuentes que las talasemias beta.^{1,4-6} Se encontraron en la bibliografía tres casos de hemoglobinopatía H: un caso aislado publicado en 1977³ y dos casos incluidos en una serie de pacientes mestizos mexicanos con talasemias alfa y beta, publicados en 1995⁶ y dos más en el 2006.⁷ La hemoglobinopatía H es infrecuente en México, pero las talasemias no deben olvidarse como causa de microcitosis o hipocromía eritrocíticas, con o sin anemia.

REFERENCIAS

1. Ruiz Reyes G. Hemoglobinopatías y talasemias. En: Ruiz Argüelles GJ, ed. Fundamentos de hematología. México: Editorial Médica Panamericana, 2003;pp:132-54.
2. Ruiz Argüelles GJ, López Martínez B, Ruiz Reyes G. Heterozygous beta-thalassemia: not infrequent in México. Arch Med Res 2001;32:293-5.
3. Anglés Cano E, Robles Arredondo I, Ferrer Argote V, González Constandse R, Ortiz Trejo JF. Alpha-thalassemia (H haemoglobinopathy) in a Mexican mestizo family. Sangre 1977;22:366-76.
4. Casa Castañeda M, Hernández Lugo I, Torres O, et al. Alpha-thalassemia in a selected population of Mexico. Rev Invest Clin Méx 1998;50:395-8.
5. Reyes Nuñez V, Garcés Eisele J, Jorge S, et al. Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Mexican population. Rev Invest Clin Mex 2006;58:234-6.
6. Ibarra B, Perea FJ, Villalobos Arámbula AR. Alelos talasémicos en mestizos mexicanos. Rev Invest Clin Mex 1995;47:127-31.
7. Nava MP, Perea FJ, Trejo MJ, et al. Molecular characterization of the α SEA alpha thalassemia allele in Mexican patients with HbH disease. Rev Invest Clin Mex 2006;58(4):313-7.
8. Nava P, Ibarra B, Magaña MT, Perea FJ. Prevalence of α (3.7) and α (anti3.7) alleles in sickle cell trait and alpha-thalassemia patients in Mexico. Blood Cells Mol Dis 2006;36(2):255-8.