

# Prevalencia y perfil hematimétrico de $\beta$ talasemia menor

Mónica T. F. Aixalá

Instituto de Investigaciones Hematológicas-Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires

Pacheco de Melo 3081- C1425AUM-Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Teléfono-Fax: 4805-0712  
e-mail: maixala@hematologia.anm.edu.ar

Fecha de recepción: 25-03-03  
Fecha de aceptación: 18-10-03



ARTÍCULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 7 N° 3: 183-186  
Noviembre-Diciembre, 2003

## RESUMEN

Nuestro propósito fue encontrar, en nuestro medio, la prevalencia y características de la  $\beta$  talasemia heterocigota ( $\beta T <$ ) entre las hemoglobinopatías estudiadas. 1936 estudios de Hb: normal=1347,  $\beta T < = 518$  (27%),  $\beta T > = 5$ ,  $\beta$ - $\delta T = 2$ ,  $\alpha T = 5$ , Lepore = 6; AS=31, SS=5, SLepore=1, AC=7, CC=1, SC=1, AD=2, AJ=2, inestables=3. En  $\beta T <$  fueron: HbA2 (%)  $4,83 \pm 1,20$ , HbF (%)  $1,44 \pm 1,03$ , RBC ( $10^{12}/L$ )  $5,81 \pm 0,77$ , Hb (g/dL)  $10,67 \pm 1,35$ , Hto(L/L)  $0,36 \pm 0,04$ , VCM (fL)  $62,42 \pm 5,24$ , HCM (pg)  $18,52 \pm 1,99$ , RDW  $17,82 \pm 1,60$ , Mentzer  $10,88 \pm 2,07$ , DF  $-0,04 \pm 7,87$ , Srivastava  $325,2 \pm 66,1$ . Morfología (%): microcitosis (100), hipocromía (100), punteado basófilo (56), dianocitos (47), acantocitos (44), esquistocitos (25), excentrocitos, células espiculadas, esferocitos, Howell Jolly, anillos de Cabot (< 4). En  $\beta T <$ , predominio de acantocitosis en VCM >60 fL y de punteado basófilo en VCM < 60. El alto porcentaje de normales puede atribuirse a portadores silenciosos  $\alpha T$  o deficiencia de hierro o a pacientes que presentaron síntomas semejantes a los de heterocigotas para hemo-globinopatías estructurales. La investigación de la prevalencia de las diferentes hemoglobinas y de tipos de talasemia contribuye a un conocimiento de nuestra población (composición étnica, corrientes migratorias) y a la planificación familiar.

**Palabras claves:** talasemia-hemoglobinopatías, microcitosis

## INTRODUCCIÓN

La talasemia es el desorden genético más común del mundo. Su distribución geográfica es similar a la del paludismo, lo que sugiere que la talasemia podría ser consecuencia de un mecanismo de protección contra la malaria<sup>1,2</sup>. Alrededor del 3%<sup>3</sup> de la población mundial presenta genes de  $\beta$  talasemia ( $\beta T$ ). Es más frecuente en la cuenca del Mediterráneo, África Tropical, Medio Oriente y el sudeste asiático. El es-

tado heterocigota tiene reducida la síntesis de cadenas  $\beta$ . El carácter heterocigota se manifiesta hematológicamente<sup>4</sup> con hipocromía y microcitosis, y con un aumento de la hemoglobina A2 (Hb A2). Algunos pacientes tienen aumentados los niveles de hemoglobina fetal (Hb F). Distintas corrientes migratorias se asentaron en lo que hoy es la ciudad de Buenos Aires y alrededores siendo las más numerosas las que provinieron de España e Italia. Es de interés conocer la prevalencia de la  $\beta$  talasemia menor ( $\beta T <$ ) y las características hematológicas, electroforéticas y morfológicas con las que se presentan en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 1936 pacientes derivados para estudio de hemoglobina.

Estos estudios fueron solicitados cuando el paciente tenía anemia desde la infancia, historia familiar de anemia, eritrocitosis, cianosis, determinado origen étnico, polo de bazo, hematuria, VCM reducido, alteraciones morfológicas presentes en el análisis de sangre periférica, entre otros síntomas. Estos estudios también se solicitaron para confirmar diagnóstico familiar de hemoglobinopatías o talasemias.

A estos pacientes se les realizó hemograma (Cell Dyn 1700), observación del frotis de sangre periférica (May Grunwald-Giemsa), electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa (pH 8,6). La Hb A2 se midió por cromatografía en columna (Biosystems) y la Hb fetal por método álcali resistente<sup>5,6,7</sup>. En algunos casos fue necesario estudiar las hemoglobinas en otros soportes y medios (electroforesis en agar, pH

6,2 (Sebia), electroforesis de cadenas en medios ácido y alcalino<sup>5</sup> y se realizaron pruebas de inestabilidad<sup>8,9</sup> (Carrell Kay, termo-labilidad, investigación de cuerpos de Heinz) y de drepanoformación.

Ya que para el estudio de las talasemias es importante conocer el perfil del hierro del paciente, en el laboratorio se les cuantificó el hierro y la capacidad de saturación de la transferrina (colorimétrico con buffer succinato-ácido y ácido mercaptoacético-Wiener). Si con el análisis de los resultados no se obtenía algo concluyente se dosó ferritina (EIE).

## RESULTADOS

De 1936 estudios de hemoglobina realizados, 1347 fueron normales y 589 (30,4%) patológicos. La  $\beta T <$  fue la más frecuente. Se encontró en el 26,8% del total de pacientes y en el 87,9% de las hemoglobinopatías halladas (Tabla I). La hemoglobina S sigue en frecuencia. Las otras hemoglobinopatías estructurales sólo representaron el 0,77% sobre el total y el 5,78% sobre los estudios anormales.

La Tabla II muestra los resultados de pacientes  $\beta T <$ . Incluimos los datos obtenidos del contador hematológico (eritrocitos, Hb, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, ADE) y también los índices de microcitosis. Nosotros calculamos los índices de microcitosis (funciones basadas en los índices eritrocitarios provenientes del contador hematológico): Mentzer=VCM/RBC; England-Fraser=VCM-(Hb $\times$ 5)-RBC-3,4; Srivastava=HCM/RBC.

Un resumen de los resultados de las alteraciones morfológicas de los pacientes con  $\beta T <$  se muestra en la Tabla III. Todos los pacientes presentaron microcitosis e hipocromía, pero el punteado basófilo, target cell y acantocitos fueron importantes también.

Tabla I. Patrones de hemoglobina

Hemoglobina	Número	Porcentaje
$\beta$ Talasemia <	518	87,94
$\beta$ Talasemia >	5	0,85
$\delta\beta$ Talasemia	2	0,34
$\alpha$ Talasemia	5	0,85
Hb Lepore	6	1,02
Hb AS	31	5,26
Hb SS/S $\beta$ T	5	0,85
Hb S/Lepore	1	0,17
Hb AC	7	1,19
Hb CC	1	0,17
Hb SC	1	0,17
Hb AD	2	0,34
Hb AJ	2	0,34
Hb inestables	3	0,51

Tabla II.  $\beta$  Talasemia menor: Índices hematimétricos y de microcitosis

Parámetro/Índice	Unidad	Media $\pm$ DE
Hematías	$\times 10^{12}/L$	5,81 $\pm$ 0,77
Hemoglobina	g/dL	10,67 $\pm$ 1,35
Hematocrito	L/L	0,36 $\pm$ 0,04
VCM	fL	62,42 $\pm$ 5,24
HCM	pg	18,52 $\pm$ 1,99
RDW	%	17,82 $\pm$ 1,60
Mentzer	10,88	$\pm$ 2,07
DF		-0,04 $\pm$ 7,87
Srivastava		325,2 $\pm$ 66,1

Tabla III.  $\beta$  Talasemia menor: morfología eritrocitaria

Morfología	%
Microcitosis	100
Hipocromía	100
Punteado Basófilo	56
Dianocitos	47
Acantocitos	44
Esquistocitos	25
Excentrocitos	<4
Células espiculadas	<4
Esferocitos	<4
Howell Jolly	<4
Anillos de Cabot	<4

Tabla IV.  $\beta$  Talasemia menor hemoglobinas: A2 y fetal

Hemoglobina	Media $\pm$ DE (%)
Hb A2	4,83 $\pm$ 1,20
Hb fetal	1,44 $\pm$ 1,03

Observamos que la acantocitosis tuvo mayor incidencia en los pacientes con VCM  $>$  69 fL y el punteado basófilo entre los pacientes con VCM  $<$  60 fL.

Los porcentajes de HbA2 y Hb fetal de los pacientes con  $\beta T <$  se encuentran en la Tabla IV. 76 y 73 pacientes presentaron porcentajes de HbA2 y Hb fetal, respectivamente, fuera de los rangos expuestos. 18 pacientes tuvieron, simultáneamente, valores de Hb A2 y Hb fetal fuera de los intervalos mencionados.

Para nosotros, valores medios normales para HbA2 son 2,40% y los de Hb F, 0,86%, con una desviación estándar de  $\pm$  0,44% y  $\pm$  0,23%, respectivamente.

## DISCUSIÓN

Un alto porcentaje de la población mundial es **anémica**, principalmente por deficiencia de hierro<sup>10</sup>. En **segundo** lugar se encuentran los **síndromes talasémicos** los cuales son prevalentes entre los **desórdenes** heredados de la hemoglobina. Se extienden **por el Mediterráneo** hacia Asia y África. Sigue en **frecuencia** la hemoglobina S. Todos estos se **superponen** con la zona "palúdica" y constituirían una **respuesta** de protección frente al Plasmodium Falciparum.

La presencia en nuestro país de las hemoglobinopatías se debería fundamentalmente a las **corrientes migratorias**. En nuestro país predominan **significativamente** los **síndromes talasémicos** frente a **otras alteraciones** estructurales de la hemoglobina<sup>11, 12, 13</sup>. Esto lo atribuiríamos a corrientes migratorias **provenientes** del Mediterráneo Occidental (España e Italia principalmente)<sup>12</sup>. La hemoglobina S se halla **fundamentalmente** en personas de provincias del Norte o por las que pasaron los ejércitos de la **Independencia**. Esto lo relacionamos, **fundamentalmente** con la presencia de raza negra, de origen africano, proveniente de Brasil y Paraguay<sup>14</sup>. La **posterior inmigración** italiana y árabe colaboró en la penetración del gen S en nuestra población.

Nos preguntamos por qué tuvimos un alto número de electroforesis normales. Distintos estadios de la deficiencia de hierro o portadores de  $\alpha T$  pueden ser dos motivos.

Muchos estudios electroforéticos fueron solicitados para descartar hemoglobinopatías estructurales. Sabemos que la mayoría de los estados heterocigotas **no** tienen importantes alteraciones ni de los índices **eritrocitarios** ni de la morfología. Además, la mayoría son **clínicamente benignos** y descubiertos fortuitamente. Por lo tanto, haríamos estudios electroforéticos si la persona ha tenido anemia transitoria sin **causa** evidente, historia familiar de anemia, **poliglobulia**, cianosis, determinado origen étnico, **esplenomegalia**, hematuria, diagnóstico familiar de hemoglobinopatías o talasemias.

En conclusión, el alto porcentaje de **resultados normales**, podría ser consecuencia de deficiencia de **hierro**, rasgo  $\alpha T$ , o ausencia de hemoglobinopatías **estructurales**.

Las principales causas de anemia microcítica son la **deficiencia** de hierro y las talasemias. VCM y ADE **menores** en vez de descendidos tienen **importancia** para la selección previa de los pacientes, pero los **índices** de microcitosis como Mentzer, England-Fraser o Srivastava proveen una útil información **también**.

La  $\beta T <$  es la alteración de la hemoglobina más **frecuente** hallada. Las características del laboratorio

de la  $\beta T <$  estudiadas están relacionadas con el tipo de alteración molecular. Esto lo comprobamos al investigar las mutaciones de una parte de nuestros pacientes y establecer su perfil hematológico (Aixalá M, Tulian C, Soria N et al. Beta Talasemia: Frecuencia de mutaciones halladas en tres Centros. Hematología Argentina 2001; 5:137, Oral Communication Congreso Argentino de Hematología - Hemasur 2001). Los resultados obtenidos fueron semejantes a los encontrados por otros grupos en España e Italia<sup>15, 16, 17</sup>, lo que se correlacionaría con el aporte étnico.

Morfológicamente, el punteado basófilo fue el prevalente, seguido por las target cell y los acantocitos. El punteado basófilo predominó en aquellos pacientes con menor VCM. Esto podríamos atribuirlo a la intensidad en la alteración de la hemoglobínogénesis, tipo de mutación y daño oxidativo<sup>18</sup>.

Saber la prevalencia de las distintas variantes de la hemoglobina, tanto talasemias como hemoglobinas anormales contribuye al conocimiento de nuestra población (composición étnica, corrientes migratorias) y a la **planificación familiar**.

## SUMMARY

Our purpose was find out the prevalence of  $\beta$  thalassaemia trait ( $\beta T <$ ) among the studied hemoglobinopathies and its characteristics in our environment. 1936 hemoglobin studies: normal=1347,  $\beta T <=$  518 (27%),  $\beta T >=$  5,  $\beta$ - $\delta T=$ 2,  $\alpha T=$ 5, Lepore= 6; AS=31,SS=5, SLepore=1, AC=7, CC=1, SC=1, AD=2, AJ=2, unstable hemoglobins=3. Results in  $\beta T <$  patients: HbA2 4.83  $\pm$  1.20%, Hb F 1.44  $\pm$  1.03%, RBC 5.81  $\pm$  0.77  $\times 10^{12}/L$ , Hb 10.67  $\pm$  1.35 g/dL, PCV 0.36  $\pm$  0.04 L/L, MCV 62.42  $\pm$  5.24 fL, MCH 18.52  $\pm$  1.99 pg, RDW 17.82  $\pm$  1.60%, Mentzer 10.88  $\pm$  2.07, England-Fraser -0.04  $\pm$  7.87, Srivastava 325.2  $\pm$  66.1. Morphology alterations in  $\beta T <$  patients: microcytosis 100%, hypochromia 100%, basophilic stippling 56%, target cell 47%, acanthocytosis 44%, schistocytosis 25%, eccentrocytosis, spicular cells, spherocytosis, Howell Jolly, Cabot rings < 4%. For  $\beta T <$ , the acanthocytosis had more incidence among VCM > 69 fL and the basophilic stippling among MCV < 60 fL. We found a high percentage of normal studies that can be attributed to silent carriers of  $\alpha T$  or iron deficiency or patients who presented symptoms carriers hemoglobinopathies related. The investigation about the prevalence of the different abnormal hemoglobins and types of thalassaemia contributes to a knowledge of our population (ethnic composition, migratory waves) and to family planning.

Key words: thalassaemia-hemoglobinopathies, microcytosis

## BIBLIOGRAFÍA

- Olivieri N. The  $\beta$ -thalassemias. N Engl J Med 1999; 341: 99-109.
- Benito A, Villegas A, Pérez-Cano R, Bernal R.  $\beta$ -Thalassaemia in south-western Spain: high frequency of G $\rightarrow$ A(IVS I-1) mutation. Br J Haematol 1996; 92: 336-8.

3. Kazazian H, Boehm C. Molecular basis and prenatal diagnosis of  $\beta$ -Thalassemia. *Blood* 1988; 72:1107-16
4. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. Ed 2 **Blackwell Scientific Publication** 1981. Oxford.
5. Aixalá M. II Laboratorio de anemias. Manual de Técnicas Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina. En: L Bergna y M Lazzari (eds) 1991, p 2-28. Buenos Aires.
6. Singer K, Chermoff AI, Singer L. Studies of abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hemologic disorders by means of alkali-denaturation. *Blood* 1951; 6: 413-28.
7. Dacie JV, Lewis SM. Practical Haematology. 8<sup>th</sup> ed. Edinburgh: Churchill 1995. Livingstone.
8. Carrell RW, Kay R. A simple method for the detection of unstable haemoglobins. *Br J Haemat* 1972; 23: 615-9.
9. Dacie JV, Grimes AJ, Meisler A, Steingold L, Hemsted EH, Beaven GH, White JC. Hereditary Heinz-body anaemia. *Br J Haemat* 1964; 10: 388-402.
10. De Maeyer EM. Preventing and controlling Iron Deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. World Health Organization 1989. Geneve
11. Colombo B, Martínez G. Tropical America. Hemoglobinopathies including thalassaemias, Haematology in Tropical Areas. *Clinics in Haematology*. In: Saunders Company 1981, p 730-56. Oxford.
12. Abreu MS, Peñalver J. Incidencia de portadores beta-talasémicos y de deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica (G6FD) en el área del Gran Buenos Aires. *Sangre* 1983; 28: 537-41.
13. Roldán A, Gutiérrez M, Cygler A, Bonduel M, Sciuccati G, Feliu Torres A. Molecular characterization of b-thalassemia genes in an argentine population. *Am J Hematol* 1997; 54: 179-82.
14. Aixalá M, Podestá S, Peñalver J, Abreu S. Hemoglobinopatías S diagnosticadas en dos centros de Buenos Aires. *Bol. A. N. de Medicina* 1988; 66: 381-95.
15. Pérez Sirvent M, Moreno Miralles I, Boluferx Gilabert P et al. Caracterización molecular de las talasemias en la Comunidad Valenciana y su relación con el fenotipo hematológico. *Sangre* 1998; 43: 392-8.
16. Molina MA, Romero MJ, Abril E et al. Frecuencia de las alteraciones moleculares de la b-talasemia heterocigota en el Sur de España y su relación con el fenotipo hematológico. *Sangre* 1994; 39: 253-6.
17. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, Argioli F. Clinical experience of management of thalassaemia: the Sardinian experience. *Semin Hematol* 1996; 33: 66-75.
18. Vives Corrons JL, Miguel-García A, Pujades MA et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to in vitro oxidative stress. *Eur J Haematol* 1995; 55: 327-31.