

## DESCRIPCION DEL PRIMER CASO DE UNA HEMOGLOBINOPATIA S-C EN NUESTRO PAIS

*Roberto De Bellis\**  
*Clara Grumberg\*\**  
*Ernesto Novoa\*\*\**  
*Jose Grunberg\*\*\*\**  
*Antranik Keussayan\*\*\*\*\**  
*Armando Fattoruso\*\*\*\*\**

### INTRODUCCION Y MOTIVO DE ESTUDIO

Desde hace muchos años el clínico se ha familiarizado, tanto en los servicios de Pediatría como en los de Medicina, a reconocer rápidamente a los pacientes portadores de la hemoglobinopatía más frecuente en nuestro medio: la drepanocitosis.

La mayor parte de los casos por nosotros observados, han correspondido a enfermos homocigotos en los cuales existía una hemoglobinopatía de tipo S-S.

Una vez detectada la anomalía y estudiado completamente el enfermo, se procedió, en todos los casos, a investigar el grupo familiar. En esta forma se vio la amplia gama de posibilidades existentes desde el punto de vista genético. Cabe señalar que numerosos pacientes heterocigotos con una hemoglobinopatía de tipo A-S, son capaces de desarrollar una vida completamente normal, no siendo diagnosticada su afección o siéndolo solamente al realizar exámenes de laboratorio por otras causas.

Desde la primera descripción realizada por Herrick en 1910, mucho se ha avanzado en el conocimiento de la anemia drepanocítica, y de las alteraciones estructurales de la hemoglobina que la determinan. Como hechos básicos, podemos decir que es una alteración congénita, observada en la raza negra y carac-

terizada por la sustitución de un ácido glutámico por una valina en la sexta posición de la cadena beta de la globina.

Esto determina un cambio estructural de la molécula de hemoglobina que toma especial significación en el estado de deoxihemoglobina. Los estudios realizados por Perutz, demuestran que la deoxihemoglobina A presenta diferencias significativas con la deoxihemoglobina S, explicando la formación de complejos de polimerización en este estado.

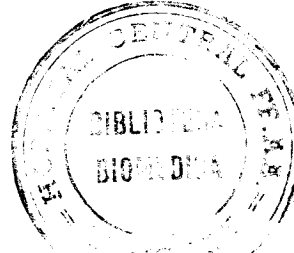
Es así que podemos comprender el por qué de la alteración morfológica de los glóbulos rojos sometidos a la acción de agentes reductores que los hacen adoptar la clásica forma semilunar.

El estudio mediante electroforesis de estas hemoglobinas, ha permitido determinar que migran en una zona específica.

En los homocigotos, más del 90% de la hemoglobina corresponde a la llamada hemoglobina S, como puede observarse en la figura 1, donde se aprecia la casi ausencia de

- \* Equip. a Tte. 1º Médico
- \*\* Equip. a Capitan, Q.F.
- \*\*\* Alférez Médico
- \*\*\*\* Tte. Cnel. Médico
- \*\*\*\*\* Equip. a Alf. Médico
- \*\*\*\*\* Equip. a Mayor Médico

Trabajo realizado en la Sección Hematología del Laboratorio de Química y Bacteriología del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas y Departamento de Pediatría del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.



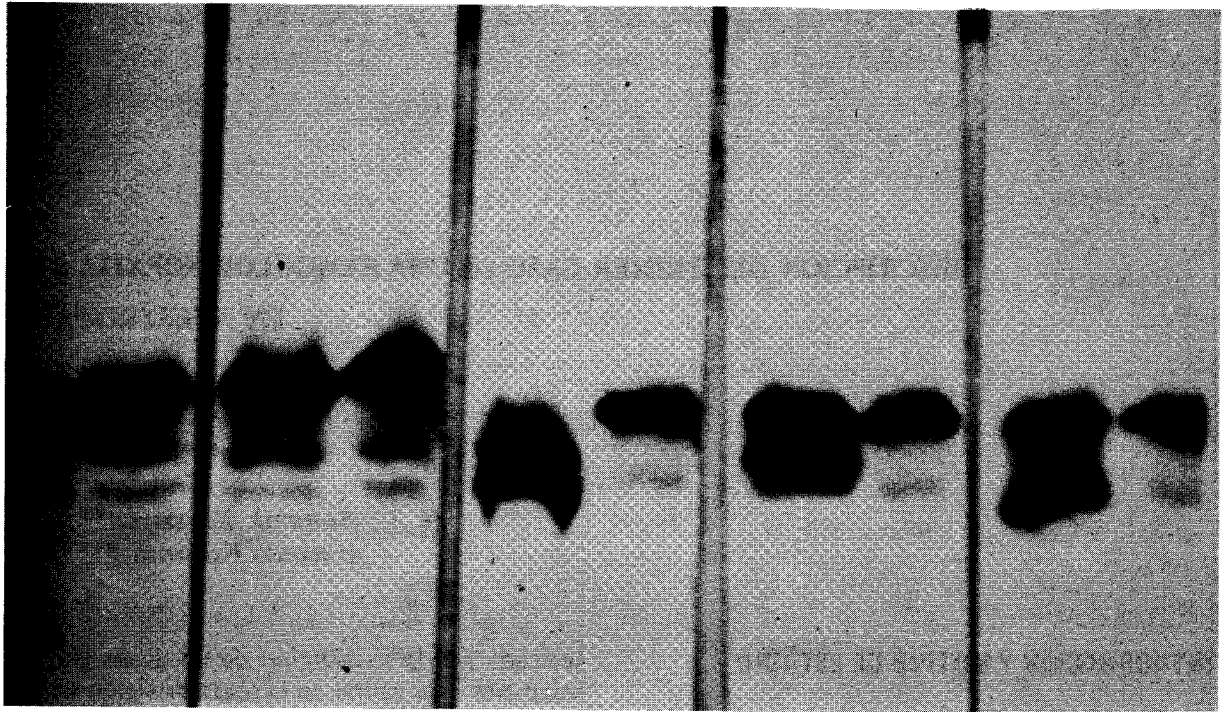


Fig. 1.- Estudio electroporético de la hemoglobina

REPRESENTACION DIAGRAMATICA DE LAS DISTINTAS MIGRACIONES ELECTROFORETICAS DE LAS HEMOGLOBINAS VISTAS

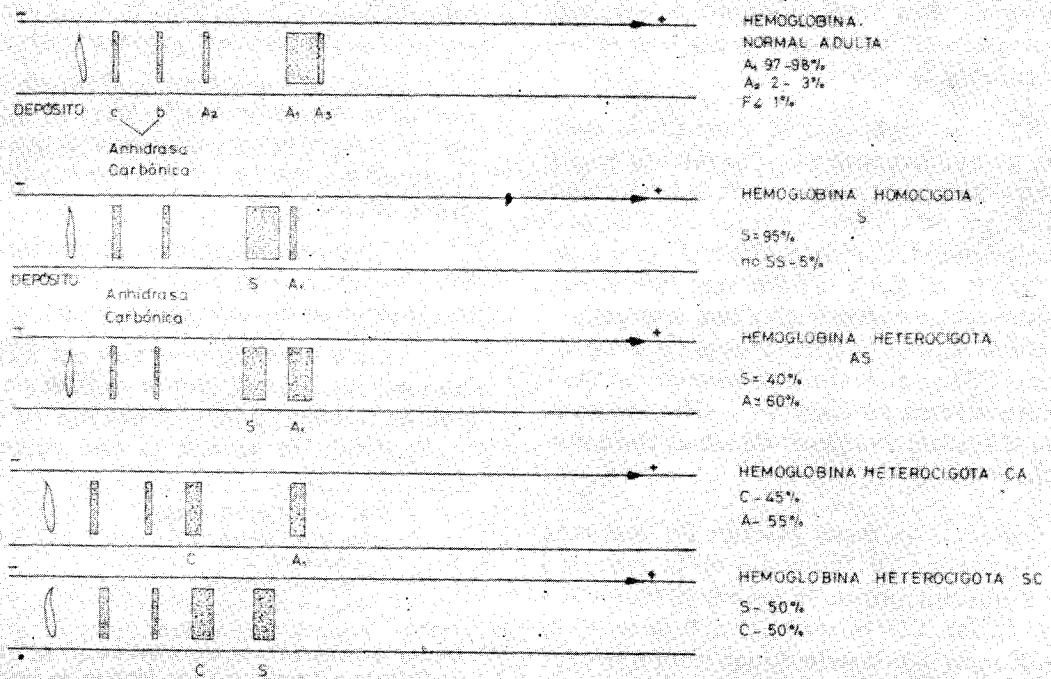


Fig. 2.- Diagrama



Fig. 3.- Grupo familiar estudiado

hemoglobina normal A1. En los heterocigotos observamos la existencia de 40% de hemoglobina S y 60% de hemoglobina A1 normal.

Un hecho inusual en nuestro medio, es el de encontrarnos frente a variantes de la enfermedad drepanocítica, es decir de hemoglobinopatías que no están constituidas exclusivamente por una hemoglobinosis de tipo S.

La primer posibilidad a tener en cuenta, de acuerdo con las estadísticas estadounidenses y de ciertos países africanos, es una hemoglobinopatía S-C.

La misma consiste en una combinación de una alteración hemoglobínica determinada por la presencia de una hemoglobina C, más la alteración conferida por la presencia de una hemoglobina S.

La hemoglobina C está caracterizada por el reemplazo de un ácido glutámico, en la sexta posición de la cadena beta de globina por una lisina.

Este tipo de hemoglobina se encuentra presente en los negros norteamericanos y

particularmente en ciertas regiones del Oeste africano. Aproximadamente el 2% de los negros de E.E.U.U. son heterocigotos de tipo A-C.

La hemoglobinopatía C es probablemente la segunda en grado de frecuencia a nivel mundial.

Aquellos individuos que presentan una anomalía de tipo A-C no tienen manifestaciones clínicas.

Como hemos dicho anteriormente, si bien en nuestro medio hay numerosas descripciones de hemoglobinopatías de tipo S-S, no hay referencias bibliográficas concernientes alteraciones hemoglobínicas de tipo S-C como la que motiva el presente artículo.

Numerosos trabajos han señalado que la mayoría de los pacientes portadores de una hemoglobinopatía S-C, son identificados en la edad adulta, ya que, las características de la afección son de menor gravedad que las registradas en los homocigotos drepanocíticos.

Sin embargo en el caso por nosotros

estudiado, la enfermedad fue diagnosticada en un lactante de doce meses. El estudio de la hemoglobinopatía que presentaba indujo a realizar una investigación hematológica completa del grupo familiar con los resultados que más adelante se expondrán.

## MATERIAL Y METODOS

El 2 de Octubre de 1977 ingresó al Hospital Central de las F.F.A.A., P.S., lactante de doce meses, sexo masculino, raza negra, por presentar un cuadro de filiación respiratoria, de cuatro días de evolución, caracterizado por tos catarral, polipnea y estertores subcrepitantes finos y medianos bilaterales, concomitantemente hipertermia de 39° C, sudoración y palidez de mucosas, sin otros signos físicos a destacar. Los exámenes de laboratorio mostraron la existencia de una anemia con 5 gr./dl. de hemoglobina con presencia de formas eritrocitarias anormales esbozando espontaneamente falciformación y dianocitos.

La reticulocitosis se encontró en valores de 15%, mientras que la sideremia fue de 45 gammas por ciento.

El mielograma mostró una reacción normoeritroblástica de intensidad mediana sin otras alteraciones.

El estudio en cámara anóxica mostró una intensa falciformación

La electroforesis de hemoglobina(1) permitió observar dos fracciones anómalas corriendo en la zona de la hemoglobina S y C respectivamente.

Del punto de vista radiológico, la imagen fue compatible con una bronconeumopatía aguda, hallándose en el estudio bacteriológico estafilococo dorado patógeno, sensible a Ampicilina y Kanamicina.

Se instituyó un tratamiento en base a antibióticos, transfusiones de sangre fresca y un régimen higiénico-dietético adecuado. Evolucionó satisfactoriamente, siendo dado de alta en buenas condiciones doce días más tarde.

Una vez aclarada la etiología de la anemia que presentaba este lactante, y sabiendo que era portador de una hemoglobinopatía, se realizó el estudio hematológico correspondiente al padre, la madre y sus hermanos.

Pudo comprobarse, en esta forma, que ambos padres eran asintomáticos del punto de vista clínico, hallándose sus valores de hemoglobina dentro de límites normales. Lo mismo fue observado en el caso de sus hermanos.

El estudio de mayor significación realizado en la familia fue la electroforesis de la hemoglobina, que reveló las siguientes características en cada uno de los integrantes de la misma: (Fig. 1)

- 1.— padre: heterocigoto A-C
- 2.— Madre: heterocigoto A-S
- 3.— hermano 1º: heterocigoto A-S
- 4.— hermano 2º: normal A-A

El estudio electroforético de la hemoglobina se realizó de acuerdo a la siguiente técnica:

Electroforesis de hemoglobina por acetato de celulosa (2)(3)(4)

Entre los diversos soportes usados para diferenciar electroforéticamente los distintos tipos de hemoglobina usamos el de mayor elección: acetato de celulosa.

Instrumental:

cubeta de electroforesis 2PAC/5 con puente intercambiable, en nuestro caso 11 cm. Fuente de poder Crudo Camaño 250 V. Sembrador semimicro 2.5 lambdas.

Reactivos:

- a) solución tampón veronal sódico 0.04 M pH 9.
- b) solución colorante Amidoshwartz en solución de alcohol metílico y ácido acético.
- c) solución decolorante: metanol: ácido acético: agua.
- d) solución deshidratante: metanol puro.
- e) solución de transparentización: metanol: ácido acético y glicerol.

Muestra:

sangre recogida con anticoagulante: una gota de heparina (5000 unidades por ml.) para 5 ml. de sangre. En este caso: sangre a estudio y muestras testigo adulto normal, fetal, (sangre de cordón), testigo de hemoglobina S.

Desarrollo de la técnica:

a) se centrifugan las muestras 5 min. a 2.500 revoluciones por minuto. Se elimina el plasma y la capa de glóbulos blancos (aspiración al vacío).

b) lavar los glóbulos rojos cuatro veces con suero fisiológico (eliminación de proteínas plasmáticas).

c) hemólisis de los glóbulos rojos lavados en presencia de agua y tolueno (1:1.5:0.5 V/V) se realiza a 40° C durante la noche

d) determinación de tasa de hemoglobina de la solución por método colorimétrico cianometahemoglobina, en gral. está en los 10 gr. %, concentración de trabajo 5%. Se obtienen así migraciones electroforéticas comparables y apreciables visualmente.

e) se procede como en toda electroforesis: previa inmersión de las bandas de acetato de celulosa en tampón 20 min. (como mínimo) se somete a las tiras durante aproximadamente 15 minutos a una tensión de 200 V, equilibrio de corrientes y saturación de cuba.

f) se detiene el pasaje de corriente y se siembra 2.5 lambdas de la muestra a 2 cm. del extremo catódico.

g) se deja pasar una corriente de 200 V con la cuba refrigerada durante una hora y treinta minutos.

h) se corren simultáneamente con los hemolizados a estudio las correspondientes a los testigos de hemoglobina adulta, fetal y hemoglobina S.

En el único caso que lo requirió, las transfusiones sanguíneas fueron administradas luego de realizado el estudio electroforético de la hemoglobina del paciente, a los efectos de no contaminar con factores externos esta investigación (Fig. 3).

## DISCUSION

En el caso por nosotros estudiado, el paciente presentó un grado severo de anemia y una infección respiratoria a los doce meses de edad.

Estos hechos son infrecuentes ya que es reconocida la menor gravedad de las hemoglobinopatías S-C y C-C en comparación con

las de tipo S-S, donde sí pueden observarse precozmente estas descompensaciones patológicas. En el examen físico es destacable la ausencia de esplenomegalia que figura dentro de los hallazgos frecuentes en la variante hemoglobinopática S-C.

El estudio electroforético de la hemoglobina permitió determinar exactamente el tipo de hemoglobinopatia.

Sólo los pacientes homocigotos requieren ser tratados.

Lamentablemente, la terapéutica a realizar en estos casos es muy imperfecta. El ideal sería actuar impidiendo la formación de deoxihemoglobina-S con lo que se evitaría la constitución de complejos insolubles que conlleven a la alteración estructural del eritrocito y su posterior muerte.

Los medicamentos que teóricamente podrían tener un lugar asignado en este sentido serían los cianatos; sin embargo, del punto de vista práctico, son inutilizables por los efectos colaterales perjudiciales que pueden ocasionar.

Como consecuencia de lo antedicho, en el momento actual, las bases terapéuticas para el manejo de estos pacientes son las siguientes:

1) conocimiento profundo de las características psicológicas y físicas del enfermo y su familia, no sólo a través de las internaciones esporádicas cuando ocurre una crisis.

2) vigilancia estricta del régimen higiénico-dietético dirigido fundamentalmente a evitar procesos infecciosos o déficit de hidratación y suministro de ácido fólico e hierro en los primeros años de vida.

3) hidratación y uso de una terapéutica analgésica moderada al menor signo de crisis para evitar la progresión de la misma y tener que emplear analgésicos mayores. El uso de agentes alcalinizantes como el bicarbonato, citrato, etc., puede ser de utilidad aún cuando su real valor no está precisamente determinado.

4) restricción del empleo de las transfusiones de sangre para los momentos de emergencia, dado que es aconsejable evitar la sensibilización del enfermo y los posibles accidentes derivados de medidas hemoterápicas reiteradas.

## RESUMEN

A propósito de un caso de una Hemoglobinopatía S-C detectado en el Dpto. de Pediatría del H.C.FF.AA. que se presentó en un lactante de raza negra, 12 meses de edad, como una neumopatía aguda, con anemia intensa.

Se describen técnicas empleadas. Se realiza el estudio familiar. Se enfatiza la importancia del consejo genético.

## SUMMARY

Apropos of a case of S-C hemoglobinopathy detected at the Pediatric Department of the Armed Forces Central Hospital in a 12-months-old colour infant as an acute pneumopathy with deep anaemia.

The techniques used are described. Family investigation is carried out.

The importance of the genetic advice is emphasized.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- BROWN, A.B. Técnicas de laboratorio en Hematología. Barcelona, España; Elicien, 1976, 5:225
- 2.- GRAS, J. Proteínas plasmáticas. Barcelona, España; Editorial Jims, 1968, 1:35.
- 3.- IOVINE; SELVA. El laboratorio y la clínica. Barcelona España; Editorial Panamericana, 1975, 1:43.
- 4.- LINCH; MELHOR y col. Métodos de laboratorio. Barcelona, España; Ed. Interamericana, 1972, 12:474.
- 5.- LINCH; MELHOR y col. Métodos de laboratorio. Barcelona, España, Ed. Interamericana, 1972, 13:781.