

Asociación de hemoglobinopatía S y alfafalasia. Análisis de 45 casos



Fernando Ataulfo González, Cristina Blázquez, Paloma Roperó, Olga Briceño, Concha Alaez, Marta Polo, Celina Benavente, Marta Mateo, Ascensión Peña, Ana Villegas y Grupo de Eritropatología

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La hemoglobina (Hb) S y la alfafalasia son, junto con la betatalasemia y las Hb C, E y D, las denominadas hemoglobinopatías comunes, las cuales presentan una alta prevalencia en las zonas históricamente endémicas de paludismo. En este estudio analizamos la frecuencia de la asociación de estas 2 hemoglobinopatías, así como su expresión fenotípica.

PACIENTES Y MÉTODO: Entre enero de 1995 y marzo de 2003 hemos realizado un estudio molecular para descartar la presencia de una alfafalasia asociada de un total de 83 casos diagnosticados de hemoglobinopatías S por criterios electroforéticos y cromatográficos. El estudio molecular se realizó por Southern blot con las endonucleasas de restricción Bam HI y Bgl II, y las sondas α (1,5 Kb Pst I) y ζ (1,8 Kb Sac Y).

RESULTADOS: De los 83 casos estudiados, 45 (54,2%) presentaban alfafalasia (37 $-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$; 1 $-\alpha^{4,2}/\alpha\alpha$; 6 $-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$; 1 $-\alpha^{4,2}/-\alpha^{4,2}$); 36 no tenían alfafalasia y en 2 había una triplicación de genes α . Los pacientes con HbS heterocigota asociada a alfafalasia presentaron el porcentaje de HbS ($p < 0,0001$), el volumen corpuscular medio (VCM) ($p = 0,004$), la hemoglobina corpuscular media (HCM) ($p = 0,002$) y la concentración de hemoglobulina corporal media (CHCM) ($p = 0,02$) significativamente menor que los que no tenían dicha asociación. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el resto de parámetros analizados (hemoglobina [$p = 0,56$], hematocitos [$p = 0,84$], índice de anisocitosis [$p = 0,06$], reticulocitos [$p = 0,26$], HbF [$p = 0,76$], HbA₂ [$p = 0,13$] entre ambos grupos. En los casos con formas graves de la enfermedad (HbS homocigota; HbS/HbC; HbS/betalasemia) los pacientes con alfafalasia presentaron una cifra de leucocitos significativamente menor que los pacientes sin esta afección ($p = 0,034$); en el resto de los parámetros estudiados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La probabilidad de no presentar HbA (no haber sido transfundido en los últimos meses) fue 16 veces mayor en el grupo de pacientes con alfafalasia que en el grupo de pacientes sin ella (odds ratio = 16,00, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,27-200,91).

CONCLUSIÓN: La hemoglobinopatía S se asocia muy frecuentemente con la alfafalasia (> 50% en nuestra experiencia). El cribado de esta asociación es de gran interés, ya que puede modular la expresión clínica de los casos de HbS homocigota. Dicha asociación se debe sospechar en los casos de HbS heterocigota con valores más bajos de HbS de lo esperado.

Palabras clave: Hemoglobina S. Alfafalasia. Anemia falciforme.

Association of hemoglobinopathy and alpha thalassaemia. Study of 45 patients

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Hemoglobin S (HbS) α -thalassaemia together with β -thalassaemia and hemoglobins C, E and D are named common hemoglobinopathies. In this study, we analyzed the frequency of the association between α -thalassaemia and HbS and its phenotypic expression.

PATIENTS AND METHOD: Since January 1995 to March 2003 we studied 83 cases of HbS, which were diagnosed by electrophoretic and chromatographic criteria. The molecular study was carried out by Southern blot with the restriction enzymes Bam HI and Bgl II and a (1.5 Kb Pst) and ζ (1.8 Kb Sac Y) probes.

RESULTS: 45 cases (54.2%) had α -thalassaemia (36 $-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$; 1 $-\alpha^{4,2}/\alpha\alpha$; 6 $-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$; 1 $-\alpha^{4,2}/-\alpha^{4,2}$); 36 had not α -thalassaemia and in two cases there were a triplication of a genes. The patients with HbS heterozygote associated with α -thalassaemia showed a percentage of HbS ($p < 0.0001$), CMV ($p = 0.004$), MCH ($p = 0.002$) and MCHC ($p = 0.02$) significantly lower than the cases of HbS without this association. However, no differences between both groups were found with regard to the rest of parameters analyzed (Hb $p = 0.56$; PVC $p = 0.84$; RDW $p = 0.06$; Reticulocytes $p = 0.26$; HbF $p = 0.76$; HbA₂ $p = 0.13$).

In the cases with a severe form of disease (HbS homozygote; HbS/Hb C; HbS/ β -thalassaemia), patients with α -thalassaemia had a number of leukocytes that was significantly lower than that of patients without α -thalassaemia ($p = 0.034$).

CONCLUSION: An association between HbS and α -thalassaemia was common (> 50%). Screening for this association is of great interest because the clinical expression in the cases of HbS homozygote will be modulated. This association must be suspected in cases of homozygous HbS in which levels of HbS are lower than expected.

Key words: Hemoglobinopathy S. Alpha thalassaemia. Sick cell anemia.

Correspondencia: Dr. F.A. González.
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: fgonzalezf@aeih.org

Recibido el 18-10-2004; aceptado para su publicación el 21-2-2005.

Las hemoglobinopatías son las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. Se producen por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican las cadenas de globina y pueden determinar una alteración cualitativa en la expresión de dichos genes, en el caso de las hemoglobinopatías estructurales, o una disminución o ausencia de la expresión de las cadenas de globina, en el caso de las talasemias^{1,2}.

La hemoglobina (Hb) S y las alfafalasia constituyen, junto con la betatalasemia y la hemoglobinas C, E y D, las denominadas hemoglobinopatías comunes, las cuales presentan una alta prevalencia en las zonas históricamente endémicas de paludismo³⁻⁵.

En España, en los últimos años, debido al notable aumento de la inmigración desde países con una alta prevalencia de estas hemoglobinopatías se ha incrementado el número de casos de hemoglobinopatías S y alfafalacias⁶.

El objetivo de este estudio es analizar la frecuencia de la asociación de estas 2 hemoglobinopatías, así como la expresión fenotípica de la misma.

Pacientes y método

Entre enero de 1995 y marzo de 2003 hemos estudiado 113 casos de hemoglobinopatías S (88 HbS/A, 18 HbS/S, 5 HbS/C, 1 HbS/ β^0 , 1 HbS/ β^+) remitidos a nuestro laboratorio desde prácticamente la totalidad de las regiones de España en el seno del Grupo de Eritropatología de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

Debido a la diversidad de centros que han remitido las muestras, sólo se han valorado los datos obtenidos en nuestro laboratorio sin analizar los datos demográficos ni clínicos de los pacientes. No obstante, prácticamente la totalidad de los pacientes son inmigrantes de raza negra de origen subsahariano o caribeño. En las formas graves de la enfermedad (HbS homocigota; HbS/HbC; HbS/betalasemia) se valoró de manera indirecta las necesidades de transfusión en los últimos meses mediante la presencia o no de HbA en el estudio por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico.

Las sangres fueron recogidas en EDTA-K₂ y los datos hematológicos fueron determinados por impedancia eléctrica en un contador de células automático Coulter STKR o GENS (Coulter Electronics, Hialeah, FL). La HbA₂ fue determinada por cromatografía de intercambio aniónico⁷ y la cuantificación de la Hb F se hizo siguiendo el método de Betke et al⁸.

La caracterización de la HbS se realizó mediante electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino (8,6), isoelectroenfoque (IEF) en gel poliacrilamida (pH de 5,5-8,5), electroforesis en agar citrato gel (pH

de 6,0) y HPLC de fase reversa para cadenas de globina³. La cuantificación de HbA y S se realizó mediante HPLC de intercambio iónico¹⁰. De estos 113 casos, 83 fueron evaluados mediante un estudio molecular para descartar la presencia de una alfafalasia asociada. El estudio molecular se realizó por Southern blot con las endonucleasas de restricción Bam HI y Bgl II, y las sondas α (1,5 Kb Pst I) y ζ (1,8 Kb Sac I)¹¹.

Análisis estadístico

La comparación de los resultados de una variable cuantitativa entre los pacientes con o sin alfafalasia se realizó mediante la prueba de la t de Student cuando las variables seguían una distribución normal, o mediante la prueba de la U de Mann-Whitney cuando las variables no se ajustaban a la normalidad. La distribución de los datos observados frente al modelo teórico de una distribución normal o gaussiana se comprobó mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. La asociación entre variables cualitativas se evaluó con la prueba de la χ^2 o con la prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores del 5%. El estudio de los factores, sin relación con el tiempo, se realizó calculando la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 7.5.2 para Windows.

Resultados

De los 83 casos con un estudio molecular el 54,2% (n = 45) presentaban alfafalasia (37 $-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$; 1 $-\alpha^{4,2}/\alpha\alpha$; 6 $-\alpha^{3,7}/-\alpha^{3,7}$; 1 $-\alpha^{4,2}/-\alpha^{4,2}$); el 43,4% (n = 36) no tenían alfafalasia y en el 2,4% (n = 2) había una triplicación de genes α . No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de hemoglobinopatía S (HbS heterocigota, HbS homocigota, HbS/HbC y HbS/betatalasemia) respecto al número de genes α de los pacientes de dichos grupos (genotipo α) (tabla 1).

Los pacientes con HbS heterocigota asociada con alfafalasia presentaron el porcentaje de HbS (diferencia de medias, 6,55; IC del 95%, 3,89-9,12; p < 0,0001), el volumen corpuscular medio (VCM) (diferencia de medias, 8,03; IC del 95%, 3,67-12,38; p = 0,0004), la hemoglobina corpuscular media (HCM) (diferencia de medias, 3,24; IC del 95%, 1,60-4,88; p = 0,0002) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (diferencia de medias, 0,74; IC del 95%, 0,2-1,27; p = 0,008) significativamente menor que los que no tenían dicha asociación (tabla 2). Sin embargo, no se encontraron diferencias en el resto de parámetros analizados (Hb [p = 0,56], hematocritos [p = 0,84], índice de anisocitosis [ADE] [p = 0,06], reticulocitos [p = 0,26], Hb F [p = 0,76], HbA₂ [p = 0,13]) entre ambos grupos (tabla 2).

Los pacientes con HbS heterocigota y alfafalasia homocigota (pérdida de 2 genes α) presentaron un VCM (65,57 frente a 75,46 fl; p = 0,0001) y una HCM (20,92 frente a 24,5 pg; p = 0,0001) significativamente menor que los pacientes con talasemia heterocigota α^+ (pérdida de un solo gen α). También presentaron un porcentaje de HbS (31,1 frente a

33,32) sensiblemente menor, aunque sin significación estadística (p = 0,42). No encontramos diferencias en el resto de parámetros estudiados entre estos 2 grupos de pacientes (tabla 3).

Los 2 pacientes con HbS heterocigota asociada con una triplicación de genes α presentaron una Hb de 13,9 y 12,3 g/dl, un VCM de 84,9 y 82,8 fl, una HCM de 28,7 y 27,4 pg, una CHCM de 33,8 y 33,5 g/dl, un ADE del 12,5 y el 13,2%, una HbA₂ del 4 y el 3,9%, una HbF del 0,6 y el 0,9%, y una HbS del 40 y el 37%, respectivamente.

En los pacientes con HbS heterocigota, la probabilidad de presentar una alfafalasia fue 12,35 veces mayor en los que tenían una HbS menor del 36% que en los que la HbS era mayor o igual del 36% (OR = 12,35; IC del 95%, 3,26-46,85).

En estos mismos pacientes, la probabilidad de presentar una alfafalasia fue 7,65 veces mayor en los que tenían un VCM menor de 82 fl que en los que el VCM era mayor o igual a 82 fl (OR = 7,65; IC del 95%, 2,29-25,57), y la probabilidad de presentarla fue 24,7 veces mayor si presentaban a la vez una HbS menor del 36% y un VCM menor de 82 fl que si no los presentaban (OR = 24,7; IC del 95%, 4,84-125,98).

Se ha encontrado una correlación positiva estadísticamente significativa del porcentaje de HbS con el VCM y con el HCM en los casos de HbS heterocigota independientemente de su asociación con la alfafalasia (figs. 1 y 2).

En los casos con formas graves de la enfermedad (HbS homocigota, HbS/HbC y HbS/betatalasemia), los pacientes con al-

TABLA 1

Número de genes α (genotipo α) de los pacientes en los diferentes grupos de hemoglobinopatía S

Diagnóstico	Genotipo α						Total
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$	$-\alpha^{4,2}/\alpha\alpha$	$\alpha^{3,7}/\alpha^{3,7}$	$\alpha^{4,2}/\alpha^{4,2}$	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	
HbS heterocigota	29	27	1	4		2	63
HbS homocigota	4	8		1	1		14
HbS/HbC	2	1		1			4
HbS/ β^0 talasemia	1						1
HbS/ β^+ talasemia		1					1
Total	36	37	1	6	1	2	83

Hb: hemoglobina.

TABLA 2

Resultados de los parámetros analizados en los pacientes con hemoglobinopatía S heterocigota según la presencia o no de talasemia α

	Alfafalasia		Sin alfafalasia		p
	Media	DE	Media	DE	
Hb (g/dl)	12,45	2,05	12,76	1,65	0,56
VCM (fl)	74,22	8,61	82,25	8,35	0,0004
HCM (pg)	24,05	3,12	27,29	3,07	0,0002
CHCM (g/dl)	32,32	1,06	33,06	0,95	0,008
Reticulocitos (%)	1,19	0,56	3,42	0,74	0,26
ADE (%)	16,74	5,83	14,61	2,17	0,06
HbA ₂ (%)	3,47	0,84	3,15	0,74	0,13
HbF (%)	1,72	2,46	1,51	1,32	0,76
HbS (%)	33,01	5,08	39,56	4,94	0,0001

DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE: índice de anisocitosis.

TABLA 3

Resultados de los parámetros analizados en los pacientes con hemoglobinopatía S heterocigota según la presencia de alfafalasia⁺ heterocigota (pérdida de un gen α) o de alfafalasia⁺ homocigota (pérdida de dos genes α)

	Alfafalasia ⁺ heterocigota		Alfafalasia ⁺ homocigota		p
	Media	DE	Media	DE	
Hb (g/dl)	12,48	2,16	12,4	1,2	0,95
VCM (fl)	75,46	8,49	65,57	1,52	0,0001
HCM (pg)	24,5	3,08	20,92	0,49	0,0001
CHCM (g/dl)	32,38	1,11	31,9	0,49	0,39
Reticulocitos (%)	1,19	0,58	1,2	0,53	0,99
ADE (%)	16,96	6,21	15,15	0,5	0,56
HbA ₂ (%)	3,48	0,85	3,36	0,92	0,82
Hb F (%)	1,68	2,62	2,01	0,82	0,81
Hb S (%)	33,32	4,72	31,1	7,5	0,42

DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE: índice de anisocitosis.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9297708>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9297708>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)