

## Forma Oligosintomática de la Anemia a Hematíes Falciformes\*

Por el Dr.: PORFIRIO HERNÁNDEZ<sup>6,7</sup>

Hernández, P. *Forma Oligosintomática de la Anemia a Hematíes Falciformes*. Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

Se relacionan diversos patrones que pueden influir en la aparición y severidad de las crisis de sicklemlia, y de modo particular, en su forma atípica, ligera, benigna u oligosintomática.

La anemia a hematíes falciformes (A.H.F.) es una enfermedad crónica, generalmente severa. En ciertas regiones de Africa, el 50% de los homocigotos para la Hb S, fallecen durante la infancia, logrando alcanzar la vida adulta menos del 10%.<sup>17</sup> En los estudios realizados en Baltimore,<sup>6</sup> el promedio de vida observado fue de menos de 15 años, siendo muy reducido el número de pacientes que sobrepasaban los cuarenta.

Los sujetos con anemia drepanocítica se caracterizan por mantener durante toda su vida, una anemia crónica severa que periódicamente es agravada por manifestaciones agudas denominadas "crisis", que pueden ser clínicas y hematológicas.<sup>7</sup> En la mayoría de los casos el diagnóstico es fácil: una prueba de falciformación positiva, una electroforesis de hemoglobina con un patrón SS en el enfermo y AS en ambos padres, pueden considerarse como exámenes característicos de la AHF. Sin

embargo, en ocasiones un diagnóstico al parecer tan simple, se complica ante ciertos hallazgos clínicos y /o de laboratorio.

Recientemente, en diferentes artículos se ha hecho mención de algunos casos de AHF que han tenido larga sobrevivencia y una evolución relativamente benigna, caracterizada por un buen estado general y la ausencia o poca severidad de las crisis en la mayoría de los pacientes.<sup>6,26,28</sup> Esta expresión atípica de la enfermedad se ha denominado forma ligera o benigna y a la cual nosotros llamaremos forma oligosintomática de la AHF.

En consecuencia, consideraremos dos tipos de AHF: la forma típica, clásica o polisintomática y la forma atípica, ligera, benigna u oligosintomática. En el estudio de esta última analizaremos dos posibilidades: los verdaderos y los falsos homocigotos.

### *Verdaderos homocigotos*

Existen algunos pacientes con AHF que se apartan del cuadro clínico clásico, ya que tienen una sintomatología muy ligera y viven muchos años sin complicaciones de importancia. Sin em-

\* Trabajo presentado en la Primera Jornada Científica de la Facultad de Ciencias Médicas, La Habana, febrero 22 al 25, 1973.

<sup>6,7</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, Abahabana - Apartado 8070, Habana 8.

bargo, después de ser minuciosamente estudiados, se comprueba que son realmente homocigotos para la Hb S (SS). Su sobrevivencia prolongada, al parecer se relaciona directamente con la rareza de las crisis.<sup>2,3,4,5</sup>

Las manifestaciones de la AHF son causadas por la presencia de Hb S en los glóbulos rojos. Por tanto, deben ser discutidos los distintos mecanismos mediante los cuales se pueda obtener una explicación para la AHF oligosintomática, como son: viscosidad sanguínea, aumento de la Hb F, porcentaje de hematíes que han adquirido irreversiblemente el estado falciforme, niveles del 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG) y deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato dehidrogenasa (G-6 PD).

Cuando la Hb S se encuentra en forma oxigenada tiene una solubilidad normal, mientras que en su forma reducida la solubilidad disminuye considerablemente llevando a su precipitación y al consiguiente aumento de la viscosidad de la sangre. La desoxigenación ocasiona la aglomeración de moléculas de Hb S con producción de polímeros, taetoides y hematíes semilunares, lo que causa un aumento de la viscosidad, oclusión de pequeños vasos sanguíneos y crisis dolorosas. La viscosidad de la sangre oxigenada de los pacientes SS, no se diferencia significativamente de la de los sujetos normales. La desoxigenación no altera la viscosidad de la sangre normal, pero en los casos SS sí produce un aumento pronunciado de la misma.

Una explicación posible para las AHF ligeras sería que en ellas se produjera un aumento menor de la viscosidad que en las formas polisintomáticas, cuando la sangre fuera sometida a la desoxigenación. Si bien es cierto que en un caso de Hb S/talasanemia, con manifestaciones ligeras, se encontró esta correlación, en un paciente con anemia drepanocí-

tica de larga sobrevivencia, el aumento de la viscosidad fue similar al de los casos severos de AHF.<sup>6</sup> En general, los estudios efectuados, tratando de correlacionar el estado clínico y la viscosidad sanguínea, han dado resultados contradictorios.<sup>4</sup>

Recientemente se ha considerado la intervención de los hematíes irreversiblemente falciformados (HIF) en la patogenia de la enfermedad por Hb S, encontrándose una relación inversa entre el número de estas células y la sobrevivencia de los hematíes, según la técnica del Cr.<sup>5,1</sup> Todos los pacientes que tenían esta sobrevivencia muy acortada y un porcentaje alto de HIF, presentaban manifestaciones clínicas severas.<sup>7</sup> En los casos de la AHF benigna estudiados por Perrine,<sup>10</sup> se encontró un porcentaje bajo de HIF.

Se ha planteado que en la AHF, los hematíes que no contienen Hb F o sólo la tienen en poca cantidad, se destruyen más rápidamente que los que la tienen aumentada.<sup>7,8</sup> De ahí el papel protector que se atribuye a la Hb F en la AHF, sugiriéndose que su aumento contribuye a producir una disminución de los síntomas. También se supone que la Hb F disminuye la falciformación, aunque el fundamento molecular de este hecho no está perfectamente aclarado.<sup>10</sup> Además, la Hb F aumenta la afinidad de los hematíes por el oxígeno en la AHF, ya que la Hb F intraeritrocitaria tiene una afinidad por el oxígeno, mayor que la Hb S.<sup>10</sup> Se ha observado que los HIF tienen poca cantidad de Hb F.<sup>10</sup> La elevación de la Hb F al disminuir la falciformación, evita también el aumento de la viscosidad de la sangre.

En resumen, se sugiere que el aumento de esta hemoglobina disminuye la falciformación y el porcentaje de HIF, aumenta la afinidad por el oxígeno y

se opone al aumento de la viscosidad sanguínea.

La sangre de los pacientes con AHF tiene habitualmente una disminución de la afinidad por el oxígeno, a pesar de que en la Hb S dicha afinidad es semejante a la de la Hb A. Los hematíes de algunos sujetos SS, contienen más 2-3 difosfoglicerato (2-3 DFG), que los eritrocitos normales.<sup>5</sup> En diferentes situaciones está bien documentada la asociación de niveles altos de 2-3 DFG y una disminución de la afinidad por el oxígeno.<sup>8,12</sup> Todo esto sugiere, que la afinidad por el O<sub>2</sub> está disminuida en la AHF secundariamente al incremento del 2-3 DFG.<sup>5</sup> Otros estudios han permitido observar que a medida que el 2-3 DFG aumenta, se acentúa la disminución de la afinidad por el O<sub>2</sub>, mientras que ésta se hace prácticamente normal cuando los hematíes quedan totalmente depletados del metabolito.<sup>15</sup> Se ha sugerido que la agregación anormal de las moléculas de Hb S es la causa de la alteración de la afinidad por el O<sub>2</sub>, independientemente de las concentraciones de fosfatos<sup>5</sup>; sin embargo, el hecho de que los hematíes con Hb SS tengan una afinidad normal cuando son depletados del 2-3 DFG, está en contra de esa hipótesis.<sup>15</sup> También se encontró una afinidad menor en los HIF que en aquellos que podían revertir este carácter.<sup>15</sup> Todo esto hacía posible que los enfermos con concentraciones menores de 2-3 DFG en sus glóbulos presentaran manifestaciones clínicas ligeras, ya que tendrían un aumento relativo de la afinidad por el O<sub>2</sub> en comparación con los otros pacientes. Este planteamiento resulta lógico si recordamos que algunas sustancias que inhiben el fenómeno de la falciformación, actúan por este mecanismo<sup>9,13</sup>. Determinaciones del 2-3 DFG realizadas en algunos pacientes con AHF y comparadas con las de sujetos normales,

mostraron cifras muy dispersas. Aproximadamente un 12% de los casos tenían valores que cayeron dentro del límite máximo de la normalidad; los resultados obtenidos en el resto fueron superiores a los del grupo control. No se halló relación entre la intensidad de la anemia y las cifras más altas del 2-3 DFG.<sup>5</sup> En estudios más recientes, realizados en casos con manifestaciones ligeras, la afinidad por el O<sub>2</sub> estaba reducida, pero era significativamente más alta que la obtenida en otros enfermos con AHF.<sup>19</sup> Los niveles del 2-3 DFG estaban dentro del mismo rango que en otros casos de AHF, y este aumento de la afinidad por el O<sub>2</sub> se relacionó con las cifras de Hb F.

La asociación de hemoglobinopatía S y deficiencia de G-6FD es frecuente,<sup>17,20</sup> y aunque algunos investigadores han sugerido que la deficiencia de la enzima sería capaz de atenuar los síntomas de la AHF<sup>14</sup>, no todos los estudios apoyan estos conceptos. No obstante, se ha planteado que cuando ambos defectos se heredan simultáneamente, uno es capaz de atenuar los síntomas producidos por el otro, pues mientras la hemoglobinopatía enmascara el defecto de G-6FD, éste mejora los síntomas clínicos de la hemoglobinopatía, dando lugar a una forma leve de AHF<sup>20</sup>.

Se sospechó que este efecto protector se lleva a cabo sobre los hematíes más viejos, puesto que ellos son los más deficientes, lo que contribuye a su rápida desaparición de la circulación, eliminándose en gran parte el riesgo de la falciformación.

Se considera que entre estos glóbulos viejos existe un alto porcentaje de HIF<sup>20</sup>. También es posible que el déficit de G-6FD aumente los niveles de metahemoglobina, lo que se opone a la falciformación.

Como puede apreciarse, de los distintos factores que pueden intervenir en

la atenuación de los síntomas en la AHF, sólo el aumento de la Hb F parece tener una relación directa con las manifestaciones clínicas.

Sin embargo, existen pacientes adultos con sintomatología muy ligera, en quienes los estudios bioquímicos no han revelado ninguna diferencia con los casos severos, lo que ha llevado a plantear<sup>10</sup> que probablemente en la enfermedad influyan factores que no están directamente relacionados con la composición del hemolizado, sino tal vez, con ciertas características variables y dependientes de la membrana del glóbulo rojo, del endotelio capilar o de diferencias en la respuesta contráctil de los pequeños vasos; desafortunadamente, existe en la actualidad una ignorancia total sobre estos factores y posibilidades.

#### *Falsos homocigotos*

Con este nombre calificamos los estados oligosintomáticos que presentan una electroforesis de Hb del tipo SS o SF semejante a los patrones de la AHF y que realmente corresponden a dobles heterocigotos para la Hb S y otra alteración de la hemoglobina, ya sea cualitativa o cuantitativa. En el primer caso se encuentran los pacientes en quienes la Hb S se asocia a otras hemoglobinas que se desplazan electroforéticamente como Hb S. Se conocen aproximadamente 16 hemoglobinas anormales que se mueven como la Hb S en el pH habitual, y alrededor de 10 que lo hacen en otros medios y otros valores del pH<sup>16</sup>. Entre las más frecuentes se encuentran la Hb D y la Hb G, que siempre deben tomarse en consideración cuando se valore una forma atípica de AHF. Como la Hb D a pH 8,6, se desplaza igual que la Hb S, se observa que ambos padres de un sujeto SD presentan una electroforesis semejante de tipo AS,

pero uno de ellos el correspondiente a la alteración AD, tiene las pruebas de falciformación y de solubilidad negativas. Las variedades de Hb D son determinadas por el fingerprint.<sup>17,21</sup>

Otra posibilidad es la combinación de Hb S y Hb G, pues existen algunas variantes de Hb G que en la electroforesis corren igual que la Hb S<sup>17,19,21,21</sup>.

Formando parte de las hemoglobinopatías cuantitativas están los síndromes talasémicos<sup>26</sup>. La asociación de Hb S y talasemia fue inicialmente reportada por *Silvestroni* y *Bianco*, quienes la denominaron enfermedad microdrepanocítica.<sup>29</sup> Esta entidad puede presentar todos los matices clínicos que van desde una anemia hemolítica crónica, prácticamente asintomática, hasta los casos extremadamente severos que se asemejan a la forma clásica de AHF.

La electroforesis de Hb muestra distintos patrones<sup>17</sup>:

1. S + A + F en el cual existe una mayor proporción de Hb S que de Hb A, encontrándose aumentadas, tanto la Hb A<sub>2</sub> como la Hb F. El tipo de  $\beta$  talasemia en que se encuentra una pequeña cantidad de Hb A, ha sido llamado  $\beta +$  talasemia<sup>5</sup>. Por tanto, este patrón correspondería a un doble heterocigoto S/ $\beta +$  talasemia.
2. S + F en el que no se detecta Hb A, mientras que la Hb A<sub>2</sub> y la Hb F, están elevadas. El tipo de  $\beta$  talasemia, llamado  $\beta^0$  talasemia, es aquel en el que no se produce Hb A<sup>22</sup>. Así, este patrón correspondería a un doble heterocigoto S/ $\beta^0$  talasemia. Estos pacientes muestran una electroforesis indistinguible de la de los homocigotos, para la Hb S.
3. S + A + F similar al primer caso, pero diferenciándose en que la Hb F alcanza proporciones mayores

(+ 20%) y la Hb A<sub>2</sub> no está aumentada. Estos casos corresponden a las variantes de  $\zeta\beta$  talasemia.

Muchos de los pacientes inicialmente catalogados como AHF atípicas, probablemente pertenecen a este grupo que se caracteriza por una sobrevivencia dentro de límites normales y manifestaciones clínicas variables, como sucedió en los enfermos reportados por *Sydenstrickett*<sup>26</sup> que llegaron a las edades de 50 y 61 años sin haber presentado crisis clínicas.

Otras posibilidades de falsos homocigotos<sup>15,25</sup>, son:

El doble heterocigoto para la Hb S y la persistencia hereditaria de la Hb F que tiene un patrón SF, un cuadro clínico muy ligero y requiere para su diagnóstico la investigación de los padres, encontrándose en uno de ellos el rasgo para la Hb S, y en el otro, solamente un aumento de la Hb F (15-35%) sin alteraciones morfológicas de los hematíes. Cuando se estudia la elución de la Hb F en los glóbulos rojos del paciente y de los familiares con Hb F elevada, se observa una distribución homogénea, mientras que en la AHF y en los pacientes con  $S/\beta^0$  talasemia y  $S/\zeta\beta$  talasemia, la distribución es heterogénea.

La combinación de Hb S y Hb Lepore da lugar a un síndrome similar a la llamada enfermedad microdrepanocítica. Como la Hb Lepore se desplaza igual a la Hb S, el trazado electroforético muestra una banda única que se mueve como Hb S; la Hb F se encuentra aumentada. En la electroforesis realizada en gel de agar, pueden separarse ambas hemoglobinas. En estos pacientes las crisis clínicas pueden ser moderadas<sup>27</sup>.

Para finalizar, debemos recordar algunos datos, los cuales hacen sospechar que los trazados electroforéticos indis-

tinguibles de los de AHF, no corresponden en realidad a verdaderos homocigotos<sup>15</sup>. Estos son:

- I. En el estudio del paciente
  1. Anemia ligera con poca sintomatología clínica
  2. Esplenomegalia
- II. En el estudio familiar
  1. Prueba de falciformación negativa en uno de los padres
  2. Rasgo AS sólo en uno de los padres.

#### DISCUSION

Existen una serie de informaciones que sugieren el estudio en detalle de algunos pacientes con este tipo de sicklemlia oligosintomática, y es necesario precisar cuáles serán estas investigaciones, ya que algunos de los patrones son de diverso orden.

Sobre la "benignidad" de esta entidad en algunas familias, ¿es un hecho familiar?

Quizás el estudio de las enzimas que mantienen una estabilización de la membrana eritrocitaria, protección de la hemoglobina a su oxidación a metahemoglobina, etc., sea un hecho que pueda explicar la familiaridad en algunos casos.

El estudio de las condiciones socio-económicas en los diversos casos detectados puede ofrecer algunos datos, ya que algunos autores se han referido a ello en diversas ocasiones.

Se destacó al hecho de que en una de estas familias estudiadas, al realizar la prueba de solubilidad a uno de los pacientes con poca sintomatología, el resultado fue negativo. Una lectura posterior ofreció que el resultado era francamente positivo, lo que indica, quizás, la necesidad del estudio de la velocidad de reducción de la Hb y de su velocidad de falciformación "in vitro".

En resumen, todos estos datos ofrecidos, algunos de ellos con resultados contradictorios: concentración de Hb F, 2-3 DPG, deficiencia de G-6 PD, niveles de haptoglobinas, condiciones socio-

económicas, enzimas con potencial de oxidoreducción, etc., tienen que ser estudiados en detalle y en forma organizada para quizás llegar a conclusiones sobre esta entidad.

#### SUMMARY

Hernández, P. *Oligosymptomatic form of sickle-cell anemia*. Rev. Cub. Ped., 46: 2, 1974.

Diverse patterns that can influence the occurrence and severity of sickle-cell anemia crises and, particularly, their, atypical, light, and mild or oligosymptomatic forms, are related.

#### RESUME

Hernández, P. *Forme oligosymptomatique de l'anémie à hématies falciformes*. Rev. Cub. Ped., 46: 2, 1974.

On rapporte les divers patrons qui peuvent influer sur l'apparition et la sévérité des crises sicklémiqnes et particulièrement sur les formes atypiques, légère, benigne ou oligosymptomatique.

#### РЕЗЮМЕ

Эрнандес П. Олигосимптоматическая форма серповидноклеточной гемолитической анемии. Rev. Cub. Ped., 46: 2, 1974.

Приводится перечень некоторых факторов, которые могут влиять на возникновение и степень кризов дрепаноцитоза и, особенно, его нетипичных форм, легкой, доброкачественной и олигосимптоматической.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Aach, R., Kissane, J. A patient with Sickle Cell Anemia Surviving forty-eight Years. Am. J. Med., 48: 226, 1970.
- 2.—Bertles, J. F. y Milner, P.F.A. The Clinical Significance of Irreversibly Sickled Cells (ISC'S) in Sickle-Cell Anemia. Clin. Res. (abstr.) 16: 299, 1968.
- 3.—Bromberg, P. A. y Jenson, W. N. A possible Mechanism for Decrease Oxygen Affinity of SS Blood. J. Clin. Invest., 44: 1031, 1965. (Abstr.)
- 4.—Charache, S. y Cowley, C. L. Rate of Sickling of red cells during deoxygenation of blood from persons with various Sickling Disorders. Blood, 24: 25, 1964.
- 5.—Charache, S., Grisolia, S. Fiedler, A. J. y Hellegers, A. E. Effect of 2-3 Diphosphoglycerate on Oxygen Affinity of Blood in Sickle Cell Anemia. J. Clin. Invest., 49: 806, 1970.
- 6.—Charache, S. y Richardson, S. N. Prolonged Survival of a Patient with Sickle Cell Anemia. Arch. Intern. Med., 113: 814, 1964.
- 7.—Diggs, L. W. Sickle Cell Crisis. Amer. J. Clin. Path., 44: 1, 1965.
- 8.—Eaton, J. W., Brewer, G. J. y Grover, R. F. Role of Red Cells 2-3 Diphosphoglycerate in the Adaptation of Man to Altitude. J. Lab. Clin. Med., 73: 603, 1969.
- 9.—Gilete, P. N., Manning, J. M. y Cerami, A. Increased Survival of Sickle Cell Erythrocytes after Treatment in vitro with Sodium Cyanate. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68: 2791, 1971.
- 10.—Heller, P. y Moneer, Y. Symposium on Sickle Cell Disease. Clinical Problems. The Usual and Unusual. New York, Nov. 18-19, 1971.
- 11.—Hill, R. L., Swenson, R. T. y Schwartz, H. C. The Chemical and Genetic Relationships Between Hemoglobins S. and G. San José. Blood, 19: 573, 1962.
- 12.—Kennedy, A. C. y Valtis, D. J. The Oxygen Dissociation curve in Anemia of various types. J. Clin. Invest., 33, 1372, 1954.

- 13.—*Kraus, L. M. y Kraus, I. L.* Carbamyl Phosphate Mediated Inhibition of the Sickling of Erythrocytes in vitro. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 44: 1331, 1971.
- 14.—*Leucis, R. A., Kay, R. W., y Hathorn, M.* Sickle Cell Disease and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. *Acta Haemat.* 36: 399, 1966.
- 15.—*Lian, G. Y., Roth, S., y Harkness, D. R.* The Effect of Alteration of Intracellular 2,3 DPG concentration upon Oxygen Binding of Intact Erythrocytes containing Normal and Mutant Hemoglobins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 45: 151, 1971.
- 16.—*Nalbandian, R. M., Henry, R. L., Nichols, B. M., Camp, F. R. Jr. y Wolf, P. L.* Molecular Basis for a Simple, Specific Test for S. Hemoglobin; They Murayama Test. *Clin. Chem.* 16: 945, 1970.
- 17.—*Necheles, T. F., Allen, D. M., y Finkel, H. E.* Clinical Disorders of Hemoglobin Structure and Synthesis. 1st. ed. pp. 24. Appleton-Century Crofts, New York, 1969.
- 18.—*Necheles, T. F., Allen, D. M., y Finkel, H. E.* Clinical Disorders of Hemoglobin Structure and Synthesis. 1st ed. pp. 160-199. Appleton Century Crofts, New York 1969.
- 19.—*Perrine, R. P., Brown, M. J., Clegg, J. R., Weatherall, D. J., May, A.* Bening Sickle Cell Anemia. *Lancet*, II: 1163, 1972.
- 20.—*Piomelli, S., Reindorf, C. A., Arzanian, M. T., y Corash, L. M.* Clinical and Biochemical Interactions of Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase Deficiency and Sickle-Cell Anemia. *New Engl. J. Med.* 287: 213, 1972.
- 21.—*Schneider, R. G., Veda, S., Alperin, J. B., Levin, W. C., Jones, R. T., y Brinshall, B.* Hemoglobin D. Los Angeles in Two Caucasian Families: Hemoglobin S D Disease and Hemoglobin D. *Thalassemia, Blood.* 32: 250, 1968.
- 22.—*Schwartz, E.* Hemoglobinopathies of Clinical Importance. *Ped. Clin. of North Amer.* 19: 889, 1972.
- 23.—*Serjeant, G. R., Richards, R., Barber, P. R. H., y Milner, P. F.* Relatively Bening Sickle-cell Anaemia in 60 Patient Aged over 30 in the West Indies. *Brit. Med. J.* 3: 36, 1963.
- 24.—*Silverstroni, E., y Bianco, I.* Microdropanocito anemia in un soggetto di razza bianca. *Boll. Atti. Acad. Med. Roma* 70: 347, 1944, 1945.
- 25.—*Steinberg, M. H., Dreiling, B. J., Morrison, F. S., y Necheles, F. T.* Mild Sickle Cell Disease. Clinical and Laboratory Studies. *J. Amer. Med. Ass.* 224: 317, 1973.
- 26.—*Sydenstricker, V. P., y Kemp, J. A.* Prolonged Survival in Sickle Cell Disease. *Amer. Pract.* 13: 584, 1962.
- 27.—*Watson, J. T.* The significance of the Paucity of Sickle Cells in Newborn Negro Infants. *Am. J. Med. Sci.* 215: 419, 1948.
- 28.—*Weatherall, D. J., y Clegg, J. B.* The Thalassemia Syndromes, 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications., Oxford, 1972.

Entregado para publicar. Dic. 1973.