

Anemia hemolítica grave causada por hemoglobina Hammersmith

Severe hemolytic anemia due to hemoglobin Hammersmith

Bioq. Silvia J. Eandi Eberle^a; Bioq. Nélica Noguera^{b,c}, Bioq. Karina Calvo^{b,c}, Biotecnóloga María Ojeda^b, Bioq. Irma Bragós^b; Bioq. Arianna Pratti^b, Bioq. Ángela Milani^b, Dr. Héctor Targovnik^{c,d}, Dra. Gabriela Sciuccati^a, Dra. Lilian Díaz^a, Dra. Mariana Bonduel^a y Dra. Aurora Feliú Torres^a

RESUMEN

Las variantes estructurales de la hemoglobina resultan, en su mayoría, de sustituciones concretas de aminoácidos en una de las cadenas de globina. En muchos casos, estas hemoglobinopatías son inocuas, pero en otros determinan alteraciones de las propiedades físicas y químicas, cuyas manifestaciones clínicas son de gravedad variable.

En el caso de las hemoglobinas inestables, las alteraciones disminuyen la solubilidad y facilitan la formación de complejos de hemoglobina precipitada y desnaturada (cuerpos de Heinz), que ocasionan el daño de la membrana y, finalmente, la destrucción prematura de los eritrocitos.

Hasta la actualidad se han descrito más de 150 hemoglobinas inestables diferentes, la mayoría ocasionan hemólisis crónica, exacerbada por infecciones o la ingesta de medicamentos. Presentamos un caso clínico de hemoglobina inestable (hemoglobina Hammersmith) en una niña con anemia hemolítica grave, esplenomegalia y requerimiento transfusional.

Palabras clave: anemia hemolítica, hemoglobina inestable, hemoglobina anormal.

SUMMARY

Most of the hemoglobin variants are the result of single amino acid replacement in one of the globin chains. In many cases, these hemoglobinopathies are harmless, while in others they determine alterations in the physical and chemical properties, raising clinical manifestations of variable severity.

In the unstable hemoglobinopathies, the changes reduce solubility, inducing the formation of precipitates of denaturated hemoglobin (Heinz bodies), which damage the membrane and finally destroy the red blood cells prematurely.

- Servicio de Hematología - Oncología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.
- Cátedra de Hematología, Dpto. de Bioquímica Clínica, Facultad de Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe.
- CONICET. Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.
- Cátedra de Genética y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Aurora Feliú Torres: afeliu@garrahan.gov.ar

Conflicto de intereses:

Nada que declarar.

Recibido: 14-4-09

Aceptado: 29-5-09

Up to now, more than 150 different unstable hemoglobins have been described; most of them cause chronic hemolysis, increased by infections or drugs.

We report the clinical presentation of an unstable hemoglobin (hemoglobin Hammersmith) in a girl with severe hemolytic anemia, splenomegaly and red blood cell requirement.

Key words: hemolytic anemia, unstable hemoglobin, abnormal hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinas inestables obedecen a sustituciones de aminoácidos en lugares críticos de la molécula que, al disminuir su solubilidad, facilitan la formación de complejos de hemoglobina precipitada y desnaturada que reciben el nombre de cuerpos de Heinz. La inestabilidad molecular puede ser debida a: 1) sustituciones de aminoácidos en la cavidad del grupo hemo; 2) alteración de la estructura secundaria de la hemoglobina; 3) sustituciones de un aminoácido apolar por otro aminoácido polar, alterando la estructura terciaria; 4) alteración en la superficie de contacto α/β que provoca disociación de las cadenas globínicas.¹

El patrón de herencia es autosómico dominante, por lo que la enfermedad se manifiesta en el heterocigota y las formas homocigotas probablemente sean incompatibles con la vida. Cabe destacar que, dentro de las hemoglobinas inestables, las mutaciones espontáneas se han descrito con gran frecuencia.¹

Se describen las características clínicas, hematológicas y moleculares en una niña con anemia hemolítica grave, secundaria a una hemoglobina inestable.

CASO CLÍNICO

Niña de 3 años de edad, con ascendencia española, derivada para asesoramiento terapéutico por planteo diagnóstico de talasemia mayor. Octava hija de un matrimonio no consanguíneo, nacida a término por vía vaginal, luego de un embara-

zo normal. No presentó anemia o ictericia durante el período perinatólogico. A partir del 6^{to} mes de vida comenzó con anemia con requerimiento transfusional mensual y exacerbaciones asociadas a procesos infecciosos. Al ingreso, el examen físico reveló palidez, ictericia y hepatoesplenomegalia.

El laboratorio inicial constató la presencia de una anemia hemolítica con anisocitosis marcada, macrocitosis, punteado basófilo prominente y policromatofilia.

La electroforesis de hemoglobina no evidenció bandas anómalas en la paciente y sus padres. La cuantificación de hemoglobina A₂ y hemoglobina fetal fue normal en los padres, por lo que se descartó el diagnóstico de talasemia mayor. Dicha cuantificación, no se realizó en la paciente por haber recibido transfusión de glóbulos rojos, treinta días antes de la consulta.

Las pruebas de inestabilidad (Carrel y Kay y termoestabilidad) y los cuerpos de Heinz fueron negativos.

A la edad de 3 años y 7 meses, y ante la persistencia de la anemia hemolítica grave y el requerimiento transfusional mensual, se realizó una esplenectomía laparoscópica, con la finalidad de

disminuir o anular dicho requerimiento, y se logró una remisión parcial del cuadro hemolítico.

A los ocho años, la niña fue reevaluada sin haber recibido transfusiones en el año previo al estudio.

La nueva evaluación hematológica mostró la presencia de cuerpos de Heinz y pruebas de inestabilidad positivas. Ante estos hallazgos y con el planteo diagnóstico de anemia hemolítica crónica secundaria a hemoglobina inestable, se procedió a realizar el estudio molecular de los genes alfa y beta.

La *Tabla 1* muestra los resultados de laboratorio antes de la esplenectomía y después de ella.

DISCUSIÓN

La hemoglobina Hammersmith fue descrita por primera vez por Dacie y col. en 1967² y, desde entonces, se ha comunicado en 13 pacientes que presentaron anemia hemolítica grave.^{3,4}

La introducción de serina en la posición CD1 de la cadena de beta globina ocurre en la cavidad del grupo hemo, debilita la unión entre éste y la globina e incrementa su pérdida de las subunidades afectadas. Los grupos hemo libres inducen

Tabla 1. Resultados de laboratorio

	Pre-esplenectomía	Post-esplenectomía
HB g/dl	6,6	8,3
Hto %	20,7	25
VCM fl	107	125
CHCM g/dl	34	33,2
ADE %	33,1	41,5
Reticulocitos %	46	11,1
Morfología eritrocitaria	Anisocitosis+++; hipocromía;+/+++; macrocitosis+++; esferocitos++; dianocitos++; punteado basófilo++; anillos de Cabot++; policromatofilia+++ / ++	
LDH UI/L/ BT-BD mg/dl/ Haptoglobina mg/dl	1966/2,5-0,7/<5	1545/1,8-0,9/<5
Electroforesis de Hb gel de agar pH alcalino	A/F/A ₂	A/F/A ₂
Electroforesis de Hb gel de agar pH ácido	A/A ₂ /F	A/A ₂ /F
Cuantificación Hb A ₂ %	NR	5,5
Cuantificación Hb F%	NR	3,3
Cuerpos de inclusión	Negativos	Positivos
Test de isopropanol (Carrel y Kay)	Negativo	Positivo
Prueba de termoestabilidad	Negativa	Positiva
P ₅₀ (Valor normal 27 ± 2 mmHg)	NR	36,47
Estudio molecular genes β	NR	[β 42 (CD1) Phe→Ser, TTT→TCT]
Estudio molecular genes α	NR	αα/αα

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media; ADE: amplitud de dispersión eritrocitaria; BT-BD: bilirrubina total y directa; NR: no realizada.

la desnaturalización y posterior precipitación de la molécula de hemoglobina, lo que resulta en el daño de la membrana y, finalmente, en la destrucción prematura de los eritrocitos. Estas características explican la grave inestabilidad de la molécula y las manifestaciones clínicas observadas en la paciente.⁵

La hemoglobina Hammersmith, segunda en frecuencia entre las hemoglobinas inestables, es una hemoglobina eléctricamente silente (no hay banda anómala en la electroforesis de hemoglobinas).

Las pruebas de inestabilidad (Carrel y Kay y termoestabilidad) y los cuerpos de Heinz son positivos, lo cual pone en evidencia la inestabilidad de la molécula de hemoglobina. Estas pruebas fueron inicialmente negativas en la paciente debido a la presencia del bazo y al hecho de haber sido previamente transfundida.

La caracterización definitiva de esta hemoglobinopatía depende del análisis molecular correspondiente.

Como ya fuera mencionado, las hemoglobinas inestables son, en su gran mayoría, el resultado de mutaciones espontáneas. En la paciente estudiada, esta mutación es *de novo*, dado que el estudio molecular realizado a los padres fue normal y la paternidad confirmada.

Las hemoglobinas inestables pueden presentar alteración de su afinidad por el oxígeno. En la paciente comunicada se observó el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha, lo que explicaría la tolerancia a niveles bajos de hemoglobina.⁶

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes con hemoglobina Hammersmith son: exacerbación de la anemia secundaria a infecciones o ingesta de fármacos oxidantes, eritroblasto-

penia secundaria a infección por parvovirus y/o litiasis vesicular.⁷

El tratamiento de estos pacientes requiere: la suplementación con ácido fólico, la recomendación de no ingerir fármacos oxidantes y los controles seriados de ecografía abdominal.

La esplenectomía sólo está indicada cuando existe alto requerimiento transfusional, a fin de reducirlo o anularlo.⁷

La hemoglobina Hammersmith, como toda hemoglobina inestable, debe ser sospechada en pacientes con anemia hemolítica crónica, con pruebas de Carrel y Kay y/o de termoestabilidad positivas y por la presencia de cuerpos de Heinz.⁸ ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Sans-Sabrafen J. Hematología clínica. 5ª ed. España: Elsevier; 2006: Págs. 224-241.
2. Dacie JV, Shinton NK, Gaffney PJ Jr, et al. Haemoglobin Hammersmith [β 42 (CD1) Phe→Ser]. *Nature* 1967;216:663-665.
3. Akiyama M, Murayama S, Yokoi K, et al. Hemoglobin Hammersmith [β 42 (CD1) Phe→Ser] causing severe hemolytic anemia in a Japanese girl. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:839-841.
4. Sonati MF, Kimura EM, Abreu CF, et al. Hemoglobin Hammersmith [β 42 (CD1) Phe→Ser] in a Brazilian girl with congenital Heinz body hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:855-856.
5. Tuohy AM, McKie VC, Sabio H, et al. Hb Hammersmith [β 42 (CD1) Phe→Ser]: occurrence as a *de novo* mutation in black monozygotic twins with multiple congenital anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:563-566.
6. Gillies IDS, White YS, White JM. Compensatory mechanisms for the severe anaemia caused by haemoglobin Hammersmith. *Eur J Clin Invest* 1976;6:213-220.
7. Dacie J. The unstable haemoglobin haemolytic anaemias. The haemolytic anaemias. Third edition. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1988: Págs. 322-383.
8. Rahbar S, Feagler RJ, Beutler E. Hemoglobin Hammersmith [β 42 (CD1) Phe→Ser] associated with severe hemolytic anemia. *Hemoglobin* 1981;5:97-105.

Exostosis subungueal en un adolescente de 14 años

Subungual exostosis in a 14 years old boy

Dra. Margarita Larralde^{a,b}, Dra. Paula Boggio^b, Dra. María Eugenia Abad^{a,b}, Dra. Betina Pagotto^b y Dra. Andrea Castillo^b

- a. Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.
b. Sector Dermatología Pediátrica del Servicio de Dermatología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Paula Boggio: paulaboggio@hotmail.com / paulaboggio@fibertel.com.ar

Conflicto de intereses:
Nada que declarar.

Recibido: 7-4-09
Aceptado: 16-6-09