

HEMOGLOBINA FETAL: CURVA DE DESAPARICION Y COMPARACION DE SUS NIVELES EN PERSONAS SANAS Y EN PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATIAS DE CADENA BETA

* Dra. Rosa Milagros Cuello López
* Dra. Carmen Edeyl González Muñoz
* Dr. Julio Rodríguez Grullón

INTRODUCCION

La hemoglobina fetal es la hemoglobina principal durante la vida intrauterina. En el período postnatal sus valores permanecen elevados, aunque ya se ha comenzado a producir una disminución gradual que culmina en su desaparición.

Las hemoglobinopatías de cadena beta son frecuentes en nuestro país. Se conoce que en el eritrocito, como mecanismo de defensa contra estas hemoglobinopatías, se produce un aumento de la hemoglobina fetal, ya que ésta carece de la cadena beta.

En la República Dominicana no se han realizado estudios para determinar la curva de desaparición de la hemoglobina fetal, por lo tanto se carece de indicadores normales como criterio de comparación en la evaluación de pacientes con hemoglobinopatías de cadena beta. Esto ha servido de motivación para la realización del presente estudio.

El valor de nuestro trabajo se acrecienta con la aparición de una nueva modalidad terapéutica en la que se utilizan drogas citotóxicas capaces de inducir un aumento en la hemoglobina fetal. Además se está investigando el mecanismo por el cual cesa la síntesis de la hemoglobina fetal y se activa la producción de hemoglobina A en el individuo normal. Otro aspecto dentro de estas investigaciones son los factores que inducen la reactivación de la síntesis de la hemoglobina fetal en las hemoglobinopatías de cadena beta.

MATERIALES Y METODO

Para determinar la curva de desaparición de hemoglo-

(*) Del servicio de pediatría del Hospital Dr. Luis Eduardo Aybar en Santo Domingo, R.D.

bina fetal se tomó una muestra aleatoria de 50 lactantes. El grupo estaba constituido por diez recién nacidos, diez lactantes de un mes de edad, diez lactantes de dos meses de edad, diez lactantes de cuatro meses de edad y diez lactantes de ocho meses de edad. Se hizo un estudio por tanto transversal.

En la comparación de los niveles de hemoglobina fetal en personas sanas (sin problemas hematológicos) y con hemoglobinopatías, se tomó una muestra de 40 personas en cada grupo.

Para la selección y localización de los pacientes con hemoglobinopatías utilizamos los archivos del Laboratorio Nacional de Salud Pública Dr. Defilló. Las personas sanas se escogieron de una muestra al azar de la población general que asistía al Hospital Dr. Luis E. Aybar. Estas para ser incluidas en este estudio tenían que cumplir una serie de requisitos. Estos fueron: historia negativa de ictericia, anemia hemolítica y/o anemia crónica.

En el grupo de recién nacidos, la sangre fue tomada del cordón umbilical de niños nacidos en la Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia. Las restantes muestras fueron tomadas por venopuntura de niños que asistían a la consulta del Hospital Dr. Luis E. Aybar. Se obtuvieron 2.5 cc por muestra de sangre. El anticoagulante utilizado fue EDTA.

La determinación de los niveles de hemoglobina se realizó utilizando el método de Electroforesis de Hemoglobina en acetato de celulosa.

RESULTADOS

En el grupo de los diez recién nacidos, la media de hemoglobina fetal fue de 86.7% con una desviación estándar de 2.2%. El rango fue de 84.1% a 91.1% (Tabla 1).

En el grupo de los diez lactantes de un mes de edad, la media de la hemoglobina fetal fue de 69.3% con una desvia-

Tabla 1
PORCENTAJE DE HEMOGLOBINAS
EN DIEZ RECIEN NACIDOS
DOMINICANOS

No.	HEMOGLOBINAS %	
	F	A
1	91.1	8.9
2	89.1	10.9
3	88.4	9.7
4	86.9	13.1
5	84.6	15.4
6	84.5	15.5
7	84.1	15.9
8	86.6	13.4
9	84.2	15.8
10	86.9	13.1

HB F: $\bar{X} = 86.7\%$ HB A: $\bar{X} = 13.3\%$
S: = 2.2% S: = 2.5%

Tabla 2
PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA
EN DIEZ LACTANTES DOMINICANOS
DE UN MES DE EDAD

No.	HEMOGLOBINA %	
	F	A
1	70.9	29.1
2	71.1	28.9
3	68.6	31.4
4	69.8	30.2
5	71.2	28.8
6	74.3	25.7
7	73.5	26.5
8	67.6	32.4
9	64.8	35.2
10	61.6	38.4

HB F: $\bar{X} = 69.3\%$ HB A: $\bar{X} = 30.7\%$
Sx: = 3.6 Sx: = 3.7

ción estándar de 3.6. El rango fue de 61.6% a 74.3% (Tabla 2).

En el grupo de los diez lactantes de dos meses de edad, la media de la hemoglobina fetal fue de 44.3% con una desviación estándar de 7.1. El rango fue de 37.1% a 54.6% (Tabla 3).

Tabla 3
PORCENTAJE DE HEMOGLOBINAS
EN DIEZ LACTANTES DOMINICANOS
DE DOS MESES DE EDAD

No.	HEMOGLOBINAS %		
	A	F	A2
1	52.1	46.0	1.9
2	60.9	37.1	2.0
3	46.6	52.2	1.3
4	46.3	51.8	1.9
5	61.8	35.1	3.2
6	43.8	54.6	1.5
7	54.3	42.0	2.9
8	64.8	33.4	1.8
9	55.4	42.6	1.8
10	50.1	48.4	1.5

HB A: $\bar{X} = 53.6\%$
S: = 6.6
HB F: $\bar{X} = 44.3\%$
S: = 7.1
HB A: $\bar{X} = 2.1\%$
Sx: Sx: = 0.6

En el grupo de los diez lactantes de cuatro meses de edad, la media de la hemoglobina fetal fue de 14.2% con una desviación estándar de 3.1. El rango fue de 7.4% a 17.8% (Tabla 4).

En el grupo de los diez lactantes de ocho meses de edad no se obtuvieron valores de la hemoglobina fetal (Gráfica 1).

En el grupo de diez recién nacidos y de diez lactantes de un mes de edad no se obtuvo valores de la hemoglobina A2. En el grupo de los diez lactantes de dos meses de edad, la media de hemoglobina A2 fue de 2.1% con una desviación estándar de 0.6. El rango fue de 1.3% a 3.2%.

En el grupo de los diez lactantes de cuatro meses de

Tabla 4
PORCENTAJE DE HEMOGLOBINAS
EN DIEZ LACTANTES DOMINICANOS
DE CUATRO MESES DE EDAD

No.	HEMOGLOBINAS %		
	A	F	A2
1	92.6	7.4	0
2	79.1	17.8	3.4
3	79.3	17.3	3.4
4	80.8	16.1	5.1
5	85.8	10.1	4.1
6	80.3	16.0	3.7
7	81.0	15.8	3.7
8	84.0	12.6	3.4
9	82.6	14.3	3.1
10	82.5	14.2	3.3

HB A: $\bar{X} = 82.6\%$

Sx: = 3.8

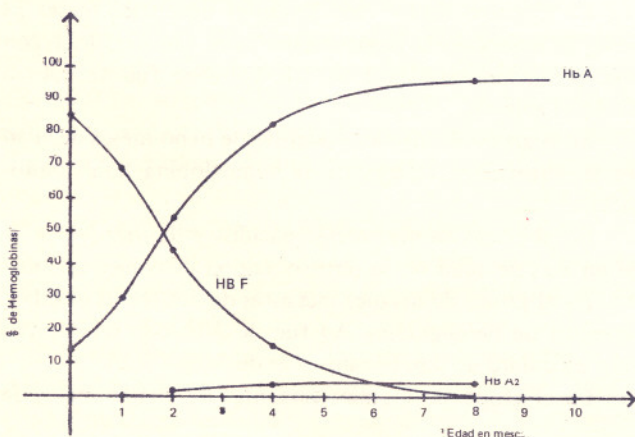
HB F: $\bar{X} = 14.2\%$

Sx: = 3.1

HB A2 $\bar{X} = 3.2\%$

Sx: = 0.4

Gráfica 1
CAMBIOS DE LAS HEMOGLOBINAS
DURANTE LOS PRIMEROS MESES DE VIDA



edad, la media de hemoglobina A2 fue de 3.2% con una desviación estándar de 0.4. El rango fue de 3.1% a 3.7%. Un lactante de este grupo de edad no reportó niveles de hemoglobina A2.

En el grupo de los diez lactantes de ocho meses de edad la media de la hemoglobina A2 fue de 3.6% con una desviación estándar de 0.4. El rango fue de 3.1% a 4.3%.

De los cuarenta pacientes estudiados con hemoglobinopatías, treinta y tres eran falcémicos para un 82.5%. Siete tenían hemoglobinopatía S-C para un 17.5%. En el grupo de pacientes con anemia falciforme la media de la hemoglobina fetal fue de 14.3% con una desviación estándar de 4.7. El rango fue de 5.9% a 21.9% (Cuadro 1).

Cuadro 1
RESULTADO DE LA ELECTROFORESIS DE
HEMOGLOBINA EN 33 PACIENTES DE
ANEMIA FALCIFORME DE 10 A 25 AÑOS
DE EDAD

Hemoglobina S	81.1%	Sx 4.4%
Hemoglobina A2	4.6%	Sx 1.0%
Hemoglobina F	14.3%	Sx 4.7%
	100.0%	

En el grupo de los pacientes con hemoglobinopatías S-C la media de la hemoglobina fetal fue de 6.5% con una desviación estándar de 1.4. El rango fue de 4.0% a 9.2% (Cuadro 2).

En el grupo de los pacientes con anemia falciforme, la media de hemoglobina S fue de 81.1% con una desviación estándar de 4.4. El rango fue de 73.6% a 88.4% (Cuadro 1).

En el grupo de los pacientes con hemoglobinopatía S-C, la media de la hemoglobina S fue de 45.5% con una desviación estándar de 0.7%. El rango fue de 44.6% a 46.9% (Cuadro 2).

En el grupo de los pacientes con anemia falciforme la media de la hemoglobina A2 fue de 4.6%, con una desviación estándar de 1.0. El rango fue de 2.9% a 6.4% (Cuadro 1).

En el grupo de los pacientes con hemoglobinopatías S-C no se obtuvo valores de hemoglobina A2. En el grupo de pacientes con anemia falciforme no se obtuvo valores de hemoglobina C.

En el grupo de los pacientes con hemoglobinopatía

S-C, la media de la hemoglobina C fue de 48.0% con una desviación estándar de 0.9. El rango fue de 46.1% a 49.1% (Cuadro 2).

Cuadro 2
RESULTADO DE LA ELECTROFORESIS
DE HEMOGLOBINA EN 7 PACIENTES
CON HEMOGLOBINOPATIA SC

Hemoglobina S	45.5% S x 0.7%
Hemoglobina C	48.0% S x 0.9%
Hemoglobina F	6.5% S x 1.4%
	100.0%

En los pacientes con hemoglobinopatías S-C no se obtuvo valores de hemoglobina A₂.

De las 40 personas estudiadas del grupo control, la media de la hemoglobina A fue de 96.1% con una desviación estándar de 0.5. El rango fue de 94.7% a 96.8%. La media de la hemoglobina A₂ fue de 3.9% con una desviación estándar de 0.1. El rango fue de 3.2% a 5.3%.

No se detectaron niveles de HbF con el método utilizado en nuestro trabajo en estos pacientes (Cuadro 3).

Cuadro 3
RESULTADO DE LA ELECTROFORESIS DE Hb
EN 40 PACIENTES SANOS.
CONTROLES DE 10 A 25 AÑOS DE EDAD

Hemoglobina A	96.1% S x 0.5%
Hemoglobina A ₂	3.9% S x 0.1%
Hemoglobina F	00.0%
	100.0%

DISCUSION

Libros de texto de Pediatría¹ están de acuerdo con nuestros datos en que la síntesis de la hemoglobina fetal disminuye rápidamente después del nacimiento y hacia los

6-12 meses de vida sólo se encuentran indicios de la misma. Desde la 30-34va. semana de gestación, la síntesis de la hemoglobina fetal ha comenzado a decaer, y al momento del nacimiento, los niveles de la hemoglobina fetal se encuentran entre 60-95%².

En la comparación de la curva de desaparición de la hemoglobina fetal de nuestro estudio con la reportada por Omanga y colaboradores,³ se observa que en esta última el descenso de la hemoglobina fetal en los primeros cuatro meses de vida está más acentuado.

La ausencia de hemoglobina fetal a los ocho meses de edad y en los adultos de nuestro estudio se puede atribuir a que para la detección de bajas concentraciones se necesitan métodos más sofisticados, tales como la desnaturalización alcalina de Betke.⁴ El método utilizado en nuestro estudio fue la electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa.

Hemos señalado a través de todo el estudio la importancia que tiene la hemoglobina fetal en los pacientes con hemoglobinopatía de cadena beta, particularmente la anemia falciforme. Con este estudio se reafirma este dato, ya que en los pacientes falcémicos la media de la hemoglobina fetal fue de 14.7 ± 4.7 ; en cambio, en el grupo control no se detectaron niveles de esta hemoglobina. En la literatura se han reportado niveles de hemoglobina fetal de 2-20% en los pacientes falcémicos,⁵ lo cual coincide con el rango obtenido en nuestro estudio (5.9%-21.9%).

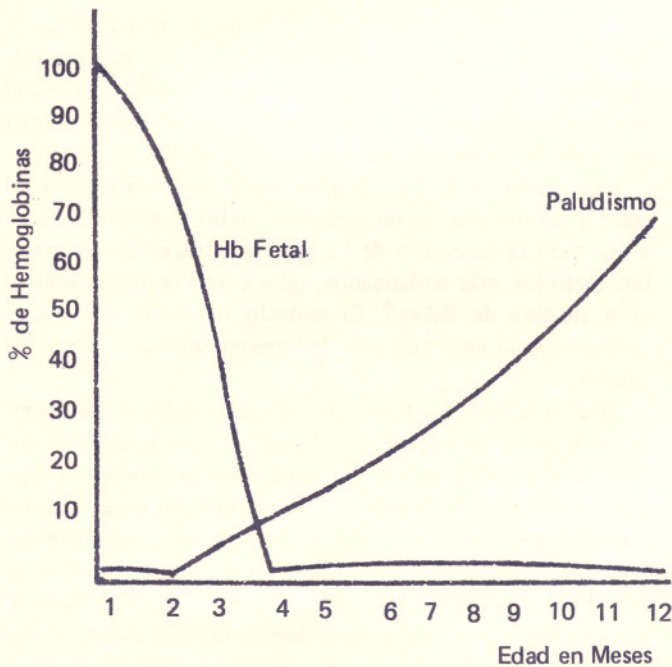
Como la anemia falciforme se caracteriza por la presencia de la hemoglobina anormal S, todos los pacientes falcémicos incluidos en este estudio poseen niveles elevados de la misma con una media de $81.1\% \pm 4.4\%$.

Como es sabido, la hemoglobina fetal inhibe la polimerización de los glóbulos rojos que poseen hemoglobina S en los pacientes falcémicos. Por esta razón, estos glóbulos rojos tienen una mayor sobrevivencia en la circulación periférica y la sintomatología de la enfermedad se hace más leve a mayores niveles de HbF en esos glóbulos.

Otra función protectora de la hemoglobina fetal es el hecho de que en zonas endémicas de malaria, los niños menores de seis meses de edad no padecen la enfermedad.⁶ Esto se explica por la presencia de niveles elevados de hemoglobina fetal característicos de esta edad. La hemoglobina fetal retarda el crecimiento intracelular del plasmodium falciparum.³ Un ejemplo claro de esta situación es la gráfica de la relación morbilidad palúdica-hemoglobina fetal realizada por Omanga y colaboradores (Gráfica 2).

Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) después de la fase aguda de la enfer-

Gráfica 2
RELACION MORBILIDAD PALUDICA
HEMOGLOBINA FETAL



medad, presentan niveles elevados de hemoglobina fetal.⁷ Estos pacientes también están protegidos contra la malaria, ya que se ha observado que en regiones donde la malaria es endémica existe una alta frecuencia de deficiencia de la G-6-PD.⁶

Basándose en la función protectora que posee la hemoglobina fetal en la anemia falciforme y otras hemoglobinopatías de cadena beta, en los últimos años se han realizado múltiples estudios tratando de reactivar la síntesis de la hemoglobina fetal con el propósito de proveerle una mejor calidad de vida a estos pacientes.

Se han utilizado varias drogas; entre ellas se encuentran la 5-azacitidina⁸⁻⁹ y la hidroxíurea para inducir la síntesis de la hemoglobina fetal mediante el reclutamiento de células eritroides primitivas.

Aparentemente estas investigaciones demuestran que cualquier situación de stress eritropoyético, bien sea hemólisis o daño al eritroblasto, induce de nuevo la síntesis de la hemoglobina fetal.

Sigue siendo un misterio el "switch" o mecanismo que controla el cambio en la síntesis de la cadena gamma a la cadena beta y viceversa. Es en este sentido que se

están dirigiendo las últimas investigaciones, ya que de poderse controlar este "switch", podría combatirse efectivamente cualquier hemoglobinopatía de cadena beta y la malaria.

CONCLUSION

1ro. Hemos establecido la curva de desaparición de la hemoglobina fetal en una muestra de lactantes dominicanos.

2do. Los valores de hemoglobina fetal obtenidos en el estudio son similares a los reportados en otros países por otros autores.

3ro. Hemos demostrado la presencia de niveles elevados de hemoglobina fetal en los pacientes con anemia falciforme, y la ausencia de ésta en las personas sin problemas hematológicos usando el método de electroforesis de Hb en acetato de celulosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaughan VC, McKay RJ. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B. Saunders Company. Philadelphia Pa. USA 1975. Tenth edition pág. 1107.
2. Williams WJ, Beutler E, Ersley AJ, Lithman MA. Hematology. Mc-Graw Hill New York, NY USA 1983. 3rd edition, pag. 37.
3. Omanga U, et al. Inmunité antipaludique materno-transmisé et son evolution chez l'infant. *Medicine Tropicale*. 1982; 42:101.
4. Betke K, Marti HR, Schlicht I. Estimation of small percentages of faetal haemoglobin. *Nature*, 1959, 184:1877.
5. Milner PF, Dobler J, Ford J, Barton BP, Greneth HE, Garer FA. Increased HbF in sickle-cell anemia is determined by a factor linked to the B^S gene from one parent. *Blood*. 1984; 63: 64-72.
6. Wyler DJ. Malaria-Resurgence, Resistance and Research. *N. England J. Med.* 1983; 308: 934-38.
7. Schilirio G, Russo A, Romeo MA, Testa R.: Increase of F cells during acute hemolysis in Glucosa-6-Phosphate Dehydrogenase Deficient Males. *Pediatric Research*. 1985; 19: 397-99.
8. Torrealba de Ron AT, Papayannopoulou TH, Knapp MS, Fu M. Perturbations in the erythroid marrow progenitor cell pool may play a role in the augmentation of HbF by 5-azacytidine. *Blood*. 1984; 63: 201-14.
9. Veith R, Torrealba de Ron AT, Papayannopoulou TH, Fu M. On the mechanism of 5-azacytidine induced HbF in baboons: Comparisons of data from cytosine-arabioside and 5-azacytidine treatments. *Blood*. 1983; 62:76 a.