

ANAALES de la ACADEMIA

DE MEDICINA DE MEDELLIN



EPOCA V. VOL. VI. No. 3 SEPTIEMBRE 1993

LICENCIA No. 5129 DEL MINISTERIO DE GOBIERNO
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 496 DE ADPOSTAL - A.A. 52278 MEDELLIN - COLOMBIA

ANALES de la ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

EPOCA V. VOL. VI. No. 3 - SEPTIEMBRE DE 1993



Director:	Dr. Fernando Gartner Posada. Presidente de la Academia de Medicina de Medellín
Editor académico:	Dr. Ramón Córdoba Palacio
Gerenta administradora:	Dra. Astrid Elena Montoya Restrepo
Comité de redacción:	Dra. Angela Restrepo Moreno Dr. Alfredo Naranjo Villegas Dr. Mario Robledo Villegas Dr. Fernando Gartner Posada

Artes finales:	ediciones ROJO
Impresión:	Drupa Editores

ANALES DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

Es el órgano de expresión de esta centenaria institución y tiene como objetivos primordiales la difusión de los conocimientos médicos y de los valores éticos que han inspirado e impulsado desde su origen la medicina hipocrática. Se propone, además, la exaltación de las personalidades médicas cuya vida y obra merezcan ser enaltecidas como ejemplo a las generaciones médicas.

ANALES DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN se realiza gracias al Fondo de Publicaciones Médicas Alberto Echavarría Restrepo y de las siguientes empresas:

ALMACENES EXITO S.A.

CADENALCO S.A.

CAMARA DE COMERCIO DE MEDELLIN

COMPAÑIA NACIONAL DE CHOCOLATES S.A.

COMPAÑIA PINTUCO S.A.

COMPAÑIA SURAMERICANA DE SEGUROS S.A.

CORPORACION NACIONAL DE AHORRO Y VIVIENDA - CONAVI -

ENKA DE COLOMBIA S.A.

CORFINSURA

Contenido

A nuestros colaboradores	102
Editorial: En memoria de Alberto Echavarría Restrepo	105
Dr. Ramón Córdoba Palacio	
In memoriam Mi amigo Alberto Echavarría Restrepo	111
Dr. Oscar Duque Hernández	
El síndrome de Chediak-Higashi	113
Dr. Alberto Echavarría R. Consuelo Molina	
Enfermedad por Hemoglobina M	125
Dr. Alberto Echavarría R. Dr. Norman Harry Dr. Fernando Arias Aguirre	
Hemoglobina México en una familia colombiana.....	135
Dr. Alberto Echavarría R. Consuelo Molina V. Gloria Zúñiga C.	
Talasemia en Colombia	139
Dr. Alberto Echavarría R. Consuelo Molina	

A nuestros colaboradores

ANALES DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN es el órgano de expresión de esta Academia y tiene como objetivo primordial la difusión de los conocimientos médicos y de los valores éticos que han inspirado desde sus orígenes la medicina hipocrática, además la exaltación de las personalidades médicas cuya vida y obra merezcan enaltecerse.

Todos los artículos enviados para ser publicados en Anales serán sometidos al estudio del Comité Editorial que debe dar su aprobación a los mismos, de acuerdo con su calidad. La publicación de aquellos no implica que la Academia de Medicina de Medellín, el Director de la revista o sus Editores sean responsables de las opiniones expresadas en ellos. La responsabilidad es, siempre, del respectivo autor o autores.

Las colaboraciones pueden ser: artículos originales, presentación de casos, descripción de métodos diagnósticos, notas terapéuticas, revisión actualizada de temas, trabajos sobre historia de la medicina, estudios sobre ética o deontología médica y, por último, cartas al Editor.

Los trabajos, con la ordenación aceptada internacionalmente, deben enviarse en original y dos copias, escritos a máquina a doble espacio, por un solo lado. Las citas o referencias bibliográficas deben ceñirse a las siguientes normas: a) deben señalarse en el texto con números arábigos en orden consecutivo, según la primera aparición; b) al final del artículo, bajo el subtítulo Referencias Bibliográficas, se hará la relación así:

1° Se conservará el orden de aparición en el texto.

2° Las citas de libros y de revistas deben hacerse de acuerdo con las indicaciones del Instituto Colombiano de Normas Técnicas (ICONTEC). Las fotografías, gráficas, ilustraciones, etc., deben señalarse con números arábigos; los cuadros o tablas deben tener numeración diferente a las anteriores y también en cifras arábigas.

Los trabajos deben acompañarse de un resumen en español, no mayor de 150 palabras, y de su respectiva traducción al inglés, con el título Summary. Al final del Resumen y del Summary deben colocarse las Palabras clave y las Key words que indiquen los temas en los cuales puede indizarse el artículo.

Las colaboraciones deben enviarse a la siguiente dirección:

ANALES DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN

Apartado Aéreo 52278
Medellín - Colombia (S.A.)



Alberto Echavarría Restrepo

1921 - 1993

Editorial

En memoria de Alberto Echavarría Restrepo

Recordar a Alberto es hacer la semblanza del noble caballero, del cumplido ciudadano, del esposo fiel y del padre bondadoso, del científico sólido, del cabal médico, del verdadero amigo, del cristiano convencido.

Su semblante y la expresión corporal de su persona manifestaban la seguridad y la firmeza de sus convicciones; su lenguaje claro, sencillo, llevaba a quien lo escuchaba las concepciones de una mente bien estructurada, bien cultivada y, al mismo tiempo, la plena libertad que iluminaba su camino intelectual. Su mirada inquisitiva buscaba hasta en los mínimos detalles cotidianos de la vida el oculto o desconocido mensaje cuyo descubrimiento ha enriquecido a la humanidad en todos los campos del saber.

Fue un noble caballero cuyo sentido de la dignidad humana no permitió que ésta sufriera desdoro en ninguna persona, cualquiera fuera su condición social o económica. Su natural tendencia a la amabilidad, a la tolerancia, a no forzar situaciones, se trocaba en un volcán, en torrente de candente lava, cuando se trataba de defender los conculcados derechos de otros o los suyos propios. Como obvia consecuencia, el cumplimiento de sus deberes, tanto de ciudadano como de profesional, constituían para él un digno empeño, una ineludible meta.

Estas virtudes depuradas y acrecentadas por un exquisito, profundo y verdadero amor inspiraron su existencia de esposo, de padre, de abuelo. El respeto a la sagrada intimidad de su hogar y a los sentimientos de los suyos me exigen aquí un silencio reverente.

Esta Academia, las Facultades de Medicina de la ciudad, el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, especialmente su servicio de Pediatría -Hospital Infantil-, otros ámbitos científicos nacionales e internacionales son testigos de excepción de sus valiosas contribuciones al progreso médico, antropológico, en ciencias naturales -especialmente en el campo de las orquídeas-. Poseía en alto grado la no frecuente cualidad de ser el idealista que proyecta y el práctico que realiza. Infortunadamente su humildad y su laboriosidad no nos permitieron conocer todos sus trabajos, sus observaciones, sus aportes culturales.

A esta acción investigadora supo sumar la docente, con entrega tal, con tan plena devoción, que hizo de él no sólo un distinguido profesor sino un verdadero maestro. Sin egoísmos, con generosidad, en toda oportunidad enseñaba, orientaba, descubría caminos. La admiración y la gratitud de quienes fueron sus alumnos regulares y la de quienes recibimos sus enseñanzas en otras circunstancias es el mejor testimonio de su tarea de maestro. Su corta pero fructífera labor como Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana es digna de ser exaltada.

El ejercicio de la medicina fue para Alberto una manera de realizar el bien, de practicar la bondad y, al mismo tiempo, de escudriñar el origen de los trastornos que presentaban los pacientes. Reunió en su quehacer profesional la vocación de servicio y el interés científico que fundamenta la misión del médico. Sus pacientes y sus colegas siempre vimos en él al hombre de bien, al hombre bondadoso y suficientemente preparado que conoce y realiza el bien, olvidándose a veces de sí mismo. Su labor médica, científica y docente le merecieron el máximo galardón que concede la Academia de Medicina de Medellín, la Medalla de la Academia.

Enseña la Escritura: "El amigo fiel es seguro refugio, el que le encuentra, ha encontrado un tesoro. El amigo fiel no tiene precio, no hay peso que mida su valor" (Si. 6, 14 y 15). Y Alberto fue ese amigo fiel "que no tiene precio". Hombre prudente, valeroso, libre y conocedor de las cualidades y limitaciones de la persona humana, escuchaba comprensivo, no sólo las angustias que nos hacen titubear o más aún, que nos hacen sangrar -y por las cuales más frecuentemente acudimos al amigo-, sino también las alegrías, los éxitos, que nos hacen perder no pocas veces la real magnitud de nuestra humana condición. En una u otra oportunidad siempre brotaba el consejo sabio, cariñoso, que marcaba con certeza y caridad cristiana el camino para seguir, el paso que se debía dar, la acción que se debía evitar, la palabra de aliento, la amonestación sincera y sin reproche. Me honró con su amistad y puedo afirmar que en toda ocasión que compartí con él sobre cualquier tema de los que arbitrariamente calificamos de serios o de baladíes, recibí una profunda enseñanza que abría horizontes, que indicaba metas, que sembraba ilusiones o curaba heridas.

Su existencia toda, todo el caudal de su diario vivir, tenía en Alberto un único fundamento, una fuente esencial: una segura fe en el Absoluto, una inquebrantable fe en Dios creador y redentor. Sin aspavientos esa fe dio frutos como la semilla que cae en buena tierra, y cuando la cosecha estuvo madura, Dios lo llamó y lo premió, como lo hizo con el mayordomo fiel que duplicó los talentos y cuidó humilde pero eficientemente la heredad del Padre (Mt. 25, 14-30). Nuestra propia fe nos confirma ese premio de Dios que lo llamó a su mansión y le dio la paz eterna.

Ramón Córdoba Palacio

Dr. Alberto Echavarría Restrepo

Nacionalidad: Colombiano
Lugar de nacimiento: Medellín, Colombia
Fecha de nacimiento: Septiembre 22, 1921
Estudios secundarios: Colegio San José de Medellín
Estudios universitarios: Universidad de Antioquia, Medellín
Grado universitario: Médico y cirujano, 1947, Cum Laude
Post-grado: Blood Trans Ass, New York
New York Hospital, New York
Lenox Hill Hospital, New York
Título: Fellow, Area: Hematología, 1950-1951

Cargos profesionales

- Profesor de Química, Facultad de Medicina U. de A., 1948-1951
- Fundador y Jefe Laboratorio de Salud Pública Municipal, 1951-1960
- Consultor en Hematología, Facultad de Medicina U. de A., 1951-1960
- Fundador y Jefe del Banco de Sangre. Clínica del Instituto Colombiano de los Seguros Sociales, 1951-1961
- Profesor Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, 1961-1972
- Jefe de la Sección de Hematología, Hospital Infantil, 1961-1974
- Miembro correspondiente a la Academia Nacional de Medicina, 1976
- Profesor de Hematología, Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana, 1978-1982
- Presidente y Socio fundador de la Corporación de Estudios Médicos (CEM), (entidad sin ánimo de lucro), año 1982
- Vicepresidente de ASCOFAME, 1980-1982
- Decano Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana, 1979-1982
- Representante de la Academia en el Consejo Etico Científico del ISS, 1984-1985
- Fundador y Director Centro Hematológico Infantil, 1974-1986
- Creador del Fondo CEM-FES (Corporación de Estudios Médicos - Fundación para la Educación Superior), año 1987, con el fin de financiar la publicación de la **Revista Anales de la Academia de Medicina de Medellín**.
- Jefe laboratorio de la Clínica Cardiovascular Santa María, 1987-1988
- Ejercicio profesional en la práctica privada y consultor de diversas universidades e instituciones docentes
- Coordinador del Grupo Latinoamericano de Hemoglobinas Anormales

Sociedades científicas

- Sociedad de Pediatría del Valle, Miembro Honorario, 1956
- Academia de Medicina de Medellín, 1960
- Sociedad Antioqueña de Pediatría, 1960
- Sociedad Colombiana de Pediatría, Miembro Honorario, 1964
- Sociedad Colombiana de Hematología, 1964. (Fundador)
- Sociedad Colombiana de Orquideología, 1971
- Colegio Brasileiro de Hematología, 1971
- Sociedad Internacional de Hematología, 1972
- Sociedad Internacional de Biología Andina, 1975
- Academia Nacional de Medicina, 1976
- Corporación de Estudios Médicos, 1982

Distinciones

1. Tesis laureada: Las Fosfatasas y el Metabolismo calcio-fosfórico, 1947
2. Premio Andrés Posada Arango, otorgado por la Academia de Medicina, 1972
3. Reconocimiento por Labor Científica, de la Honorable Junta Directiva de la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl, Medellín, octubre 2, 1974
4. Presidente de la Academia de Medicina, períodos 1974-1975 y 1975-1976
5. Reconocimiento del Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, U. de A. por los 25 años de labor docente, 1951-1976
6. Distinción Comisión Interprofesional de Antioquia, 1979
7. Vicepresidente de la Asociación de Facultades de Medicina (ASCOFAME), 1979-1982
8. Homenaje y reconocimiento de gratitud por los servicios a la Docencia y la Niñez Colombiana, Sociedad de Pediatría de Medellín, 1983
9. Medalla de oro de la Academia de Medicina de Medellín, octubre 10 de 1984
10. Miembro Honorario de la Academia de Medicina de Medellín, 1986

Trabajos presentados a congresos o reuniones científicas nacionales

1. Estudio sobre Eritroblastosis Fetal. II Jornadas Pediátricas Nacionales. Medellín, 1950
2. Enfermedad hemolítica por RH. y ABO. Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia. Cali, 1955
3. Primeros seis casos de Afibrinogenemia. Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia. Cali, 1955
4. Estudios electroforéticos sobre hemoglobinas anormales. Academia de Medicina de Medellín, 1956
5. Primer cursillo de Hematología para Post-graduados, Medellín, 1958
6. Resultados de 10 años de estudios sobre enfermedad hemolítica RH-ABO. Cursillo Nacional del recién nacido. Bogotá, 1962
7. Anemias hemolíticas en Pediatría. Medellín, 1964
8. Eritroblastopenia en Kwashiorkor. Congreso Nacional de Pediatría. Bogotá, 1956
9. Enfermedad de Chediak-Higashi. Congreso Nacional de Pediatría. Bogotá, 1965
10. Anemia hemolítica debida a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Congreso Nacional de Pediatría. Bogotá, 1965
11. Cursillo de Hematología Sociedad de Pediatría de Norte de Santander. 1966
12. II Cursillo Nacional de Hematología Pediátrica. Bogotá, 1966
13. Hemoglobinas "rápidas". (Hemoglobina J. Baltimores, México y Bart). Academia de Medicina, 1967
14. Diagnóstico diferencial de las anemias en pediatría. Jornadas Pediátricas. Santa Marta, 1967
15. Cursillo de Hematología Soc. de Pediatría de Pereira, 1967
16. Cursillo de Hematología. Soc. de Pediatría de Santander. Bucaramanga, 1968
17. Talasemia en Colombia. VIII Congreso Nacional de Medicina. Bogotá, 1970
18. Síndromes producidos por deficiencia de fibrinógeno. Academia de Medicina. Medellín, 1971
19. Cursillo de Hematología. Soc. de Pediatría del Atlántico. Barranquilla, 1972
20. Una nueva forma de la talasemia. Trabajo presentado a la Academia de Medicina de Medellín, octubre, 1972
21. Investigación electroforética de las hemoglobinas anormales. I Congreso Nacional de Microbiología y Laboratorio Clínico Especializados. Barranquilla, octubre, 1973
22. Curso de Coagulación y Hemostasis (12 conferencias). Universidad Javeriana. Bogotá, mayo de 1975
23. Síndromes de Coagulación Intravascular Diseminada. II Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica. Cali, noviembre, 1975
24. Funciones y disfunciones plaquetarias. X Congreso Nacional de Microbiología, diciembre, 1975
25. Diagnóstico diferencial de las anemias. Cursillo, Pereira, 1976
26. Coagulación Intravascular Diseminada en shock. Armenia, 1976
27. Funciones y disfunciones plaquetarias -Congreso Nacional de Microbiología- Bucaramanga, 1978
28. Bases racionales de la Hematología electrónica -Congreso Nacional de Microbiología- Bucaramanga, 1978
29. Anemias hemolíticas auto-inmunes -Cursillo Sociedad de Pediatría- Pereira, 1979
30. Leucemias agudas en niños -Cursillo, Sociedad de Pediatría- Pereira, 1979
31. Enfermedad hemolítica del recién nacido -Cursillo, Sociedad Pediatría- Pereira, 1979

32. Pasado, presente y futuro de la leucemia. Ponencia oficial Congreso Nacional de Pediatría. Medellín, 1979
33. Síndromes hematológicos producidos por retrovirus. Seminario de Actualización Hematológica en Bancos de Sangre. Armenia, 1987
34. Inhibidores de la Coagulación. XI Congreso Interamericano de Bioquímica Clínica. Cartagena, 1987
35. Diagnóstico Diferencial de las Anemias Ferropénicas. XII Congreso Nacional de Laboratorios Clínicos. Pereira, 1988
36. Inhibidores de la coagulación. Congreso Nacional de Laboratorios Clínicos. Cartagena, 1986
37. Metodología clínica para investigación del anticoagulante lúpico. Congreso Nacional de Laboratorios Clínicos. Santa Marta, 1990
38. Interpretación del histograma del cuadro hematológico. XIII Congreso Nacional de Laboratorios Clínicos. Santa Marta, 1990

Trabajos presentados a congresos o reuniones científicas internacionales

1. Thalassemia syndromes in Colombia. XII Congreso Internacional de Hematología, New York, 1968
2. Terapia de las hemoglobinopatías. XII Congreso Internacional de Pediatría. México, 1968 (invitado en asocio de los Drs. Richard T. Jones, Universidad de Portland; Irving Wolman, Philadelphia, y J. H. Jonxis, Holanda, para formar el panel sobre hemoglobinas anormales).
3. Estudios sobre hemoglobinas anormales y talasemia. I Simposio Interamericano de Hemoglobinas Anormales. Caracas, 1969
4. Estudios sobre hemoglobinas anormales y talasemia en Colombia. Congreso Venezolano de Hematología. Valencia, 1970
5. Síndromes talasémicos asociados a hemoglobinas anormales. Congreso Nacional de la Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología. Puebla, México, 1970
6. Diferenciación de los síndromes talasémicos. III Congreso del Colegio Brasileiro de Hematología. Belo Horizonte. Brasil, 1971
7. Talasemia Alfa y Beta: Interacción con hemoglobinopatías. Sesión Plenaria Academia de Medicina de Buenos Aires, Argentina, 1971
8. Enfermedad por hemoglobina H en una familia colombiana. XIII Congreso Int. de Hematología. Sao Paulo, Brasil, 1972
9. Terapia con heparina para las crisis dolorosas de la anemia falciforme. XIII Congreso Int. de Hematología, Sao Paulo, Brasil, 1972
10. Cursillo de Hematología Universidad Federal de Brasil. Brasilia, 1972
11. Coordinador de las I Jornadas Latinoamericanas de Hematología, La Habana, Cuba, febrero, 1973. Sesión de Hemoglobinopatías
12. Seis síndromes talasémicos encontrados en Colombia. Trabajo presentado en las I Jornadas Latinoamericanas de Hematología. La Habana, Cuba, 1973
13. Un modelo de columnas para explicar la genética de los síndromes talasémicos. Trabajo presentado al I Congreso de Profesores de Facultades de Medicina. La Habana, Cuba, marzo, 1973
14. Estudios antropológicos sobre hemoglobinas anormales y talasemias en Colombia. Seminario Internacional de Hematología. Maracaibo, Venezuela. Abril de 1975
15. Significado antropológico de las hemoglobinas anormales en el continente latinoamericano. I Congreso de la Soc. Inter. de Biología Andina. Quito, Ecuador, noviembre, 1975
16. Ponente del Cursillo de Hematología del XXX Congreso Nacional de Medicina. Guatemala, noviembre, 1975
17. Profesor visitante y ponente. Universidad de Costa Rica, San José, diciembre, 1976
18. Ponente a la reunión de profesores de Hematología de Latinoamérica. México, agosto, 1976
19. Significado antropológico de las hemoglobinas anormales en el continente Ibero-americano. Primer Congreso Latinoamericano de Hematología Geográfica. Río Janeiro, 1978
20. Síndromes genéticos y clínicos de talasemia Beta y Alfa. Congreso del Colegio Brasileiro de Hematología, Río de Janeiro, 1979
21. Hemoglobinas Anormales y Síndromes Talasémicos en América Latina. I Congreso Latinoamericano de Medicina Geográfica, Río Janeiro, 1982.

Publicaciones

1. Fosfatasa y el metabolismo calcio-fosfórico. Tesis Laureada. Boletín Clínico (Med.). 9: 299, 1947
2. Dos casos de Eritroblastosis fetal. Orientación Médica. 1: 277, 1951
3. Exanguino-transfusión. Presentación de seis casos. Antioquia Médica. 3: 121, 1952
4. Anemia Hemolítica adquirida. Antioquia Médica. 3: 121, 1952
5. Eritroblastosis debida a factor Kell. Antioquia Médica. 3: 284, 1953
6. Anemia falciforme. Primer caso colombiano. Antioquia Médica. 4: 1, 1954
7. Exanguino-transfusión. Antioquia Médica. 4: 39, 1952
8. Anemia hemolítica adquirida, Acción de la cortisona, ACTH y TEM sobre los anticuerpos. Orientación Médica (Med.). 4: 301, 1955
9. Enfermedad de Christmas, presentación de cinco casos. Anot. Ped. 2: 93, 21, 1956
10. Talasemia en una familia antioqueña. Antioquia Médica. 11: 22, 167, 1961
11. Conceptos actuales sobre Talasemia. Antioquia Médica. 11: 4, 1961
12. Un nuevo método de electroforesis en gel de agar para la separación de las hemoglobinas y en especial para la hemoglobina A2. Antioquia Médica. 13: 507, 1963
13. Primeros estudios sobre una hemoglobina "rápida" hallada en una familia colombiana. Ant. Méd. 14: 391, 1964
14. El síndrome de Chediak-Higashi. Ant. Méd. 16: 149, 1966
15. Electroforesis en gel de agar para la demostración de cuatro fracciones de hemoglobina en la sangre de los niños recién nacidos. Ant. Méd. 16: 257, 1966
16. Enfermedad de Gaucher. Pediatría. 8: 67, 1966
17. Deficiencia de G-6-F-D. Pediatría. 8: 57, 1966
18. Enfermedad por hemoglobina M. Ant. Méd. 17: 333, 1967
19. Talasemia en Colombia. Ann. VIII Cong. Nal. Ped. 355, 1967
20. Mucopolisacaridosis. Ann. VIII Cong. Nal. 350, 1967
21. Retículo-endoteliosis infantil. Ann. VIII Cong. Nal. Ped. 344, 1967
22. Púrpura Fulminante. Ann. VIII Cong. Nal. Ped. 347, 1967
23. Thalassemia syndromes in Colombia. Ann. XI Int. Cong. Hemat. New York, U.S.A. 58, 1968
24. Tratamiento de las hemoglobinopatías. Ant. Méd. 19: 41, 1969
25. Talasemia en Colombia. Introducción, metodología y presentación de los casos. Ant. Méd. 20: 156, 1970
26. Talasemia en Colombia II. Talasemia mayor. Presentación de seis casos. Ant. Méd. 20: 315, 1970
27. Talasemia en Colombia III. Talasemia intermedia, Beta Delta talasemia. Ant. Méd. 20: 397, 1970
28. Talasemia en Colombia IV. Síndrome de Talasemia-hemoglobina S. Ant. Méd. 21: 283, 1973
29. Talasemia en Colombia VI. Alfa-talasemia y Alfa-talasemia hemoglobina S. Ant. Méd. 21: 365, 1973
30. Talasemia en Colombia VI. Alfa-talasemia y Alfa-talasemia hemoglobina S. Ant. Méd. 21: 811, 1973
31. Afibrinogenemia congénita. Ant. Méd. 22: 309, 1973
32. Thalassemia syndromes and abnormal hemoglobins in Colombia. In Genetical. Functional Physical studies of Hemoglobins S, Karger Basel. 65-81, 1973
33. Hemoglobins H. disease in a Colombian family. Abstracts, XIII Int. Cong. of Hemat. Sao Paulo, Brasil. 406, 1973
34. Heparin Therapy for the treatment of painful crisis of sickle cell anemia. Abstracts. XIII Int. Cong. Hematol. Sao Paulo, Brasil. 351, 1973
35. Hemoglobina A2' (B2) en asociación con Beta-Talasemia y persistencia hereditaria de hemoglobina fetal. Estudio en tres familias colombianas. Sangre. 18: 145, 1973 (España)
36. Enfermedad talasémica por hemoglobina H tercera forma de Alfa-talasemia encontrada en Colombia. Ant. Méd. 24: 47, 1974
37. Hemoglobina H en Colombia. Sangre. 11: 1967 (España)
38. Principios básicos de coagulación y hemostasis. Tomos I-II (Boehringer Ingelheim), 1975
39. Disturbios Hematológicos inducidos por drogas, Vol 26: 6, 1976
40. La Catleya Warczewiczii y sus principales variantes. Orquideología. Vol 8: 3, diciembre, 1973
41. Principios básicos de coagulación y hemostasis. Publicación de 10 mil ejemplares con gráficas a color. (Boehringer Ingelheim), 1979
42. Principios básicos de coagulación y hemostasis -Libro de texto- II parte, 1980. Publicado por Boehringer Ingelheim
43. El Dengue hemorrágico. Anales de la Academia de Medicina de Medellín. Vol. 3, 17, 1990

In memoriam

Mi amigo

Alberto Echavarría Restrepo



Entre el grupo de estudiantes de medicina de la Universidad de Antioquia que terminamos estudios en 1946, había un buen número de espíritus superiores. Durante su vida profesional muchos se destacaron como médicos excelentes. Otros contribuyeron con trabajos de investigación y, en fin, hubo hasta políticos y letrados.

Mirando hacia atrás, hacia un pasado ya muy lejano, hago balance desde mis años tranquilos y concluyo que entre todos nosotros Alberto Echavarría fue el más completo. Hijo de un hogar modesto, privado de padre por su temprana muerte, Alberto recibió de su madre, una mujer extraordinaria, la dirección y el ejemplo que habrían de adornar su vida. El recio carácter templado por la bondad y la paciencia, la honradez nunca comprometida, el espíritu de superación enmarcado a su vez entre la sobriedad de sus costumbres antioqueñas, el intenso amor al trabajo. A todo esto Alberto añadía el profundo respeto a la amistad, y un gracejo inextinguible. Cuando durante alguna charla nos decía "te acordás..." ya todos sabíamos que venía el recuento de alguna graciosa ocurrencia de nuestros años de estudiantes, seguido siempre de algún buen chiste de su invención. Nunca dejé de envidiarle su asombrosa facilidad para el retruécano elegante; cuando algunos de nuestros compañeros, algo radicales en sus ideas políticas, trataban de inclinarle hacia su bando, Alberto sabía desarmarlos con una frase jocosa, sin ofender nunca. De otra parte, su gran inteligencia se servía de una curiosidad sin límite así como de una notable habilidad técnica. Esto

explica su enorme producción científica, especialmente en el campo de su predilección, la Hematología, de la cual fue pionero en Colombia; de esto es testimonio la lista de sus contribuciones detalladas en este número de Anales.

Alberto fue también músico: ejecutaba con maestría la bandola, y en nuestros años mozos serenamos a las más bellas muchachas del pequeño Medellín de entonces. Alberto admiró siempre la naturaleza y tuvo una dedicada afición a las orquídeas. En este campo descolló en el cultivo y estudio del género *Catleya* sobre el cual hizo valiosas publicaciones.

Con la encantadora Lía Saldarriaga formó un hogar ejemplar. En ella encontró siempre la compañera amorosa y comprensiva, su constante apoyo. Sus hijos son todos prestantes miembros de la comunidad y una de entre ellos, Elsa, siguió las huellas de su padre en la medicina.

Esclavo de su devoción, Alberto trabajó hasta que la enfermedad se lo impidió, pocos meses antes de su muerte. Le quedó tiempo para vivir una vida fructuosa que dejó huella. A mí, a quien siempre honró con una amistad indeclinable y transparente, sólo me queda decir: Honor a su memoria.

Oscar Duque Hernández

El síndrome de Chediak-Higashi

Presentación del primer caso colombiano y revisión de la literatura mundial

Alberto Echavarría R. M.D. *
Consuelo Molina M.T. **



RESUMEN

Se presenta un caso de síndrome de Chediak-Higashi en una niña colombiana de cuatro años de edad, cuyos síntomas principales fueron: albinismo parcial del cabello, manchas hipercrómicas de la piel, hepato-esplenomegalia, adenopatías generalizadas, fotofobia, nistagmus, susceptibilidad a las infecciones y degeneración linfomatosa.

Se observaron una serie de anomalías leucocitarias típicas de la enfermedad en todos los elementos de la serie blanca y especialmente en los mieloblastos y promielocitos de la médula ósea.

Se presenta un estudio familiar que añade evidencia a la hipótesis de que el defecto hereditario es transmitido por ambos padres.

Se hace una revisión de la literatura mundial sobre este síndrome y se discuten los signos y síntomas más importantes.

Se hace énfasis en la rara disproteinemia encontrada en este paciente.

* Profesor Auxiliar, Jefe de la Sección de Hematología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

** Instructora de Hematología, Facultad de Técnicas de Laboratorio, Técnica del Laboratorio de Hematología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

SUMMARY

The first case the Chediak-Higashi syndrome found in Colombia is presented in this paper. The patient was a 4 years old girl with partial albinism of the hair, hyperchromic spots of the skin, photophobia, nistagmus, hepatosplenomegaly, susceptibility to infections, adenomegaly and lymphomatous degeneration.

Typical leucocytic anomalies were observed in all the white cell series but were more prominent in the mieloblasts and promyelocytes of the bone marrow.

The family history revealed that the two half sister of the patient (by a different non consanguineous ather), did not present any stigmata for the disease. On the other hand, the three children born from the consanguineous couple were affected. These findings tend to confirm the hypothesis that the gene is inherited from both parents as a recessive one, which in its homozygous expression determine the appearance of the clinical syndrome.

There are some special aspects worthy of mention in this case. 1) The multiple abscesses in all finger and toe nail accompanied by sub-ungual hemorrhages. 2) A purpuric syndrome without thrombocytopenia probably due to dysproteinemia. 3) The gelling of the serum in the presence of heparin, probably due to macroglobulins. This is the most unusual feature of the case and a finding not previously described in the literature on this syndrome.

A review of the world literature is presented and the most important symptoms and signs are discussed.

INTRODUCCION

En 1952, Chediak¹ describió en una familia cubana, una neutropenia crónica maligna, de carácter familiar acompañada de granulaciones atípicas de los leucocitos. Cuatro de los trece hermanos presentaban también albinismo, nistagmus, fotofobia y crisis sépticas frecuentes. En el período final presentaron adenopatías hepato y esplenomegalia, fenómenos hemorrágicos y evolucionaron fatalmente antes de los 7 años de edad. Nueve años antes, Beguez César², había publicado una descripción de algunos casos en la misma familia cubana, pero las alteraciones hematológicas fueron demostradas en detalle en la publicación de Chediak.

Posteriormente, Higashi³, encontró una serie de alteraciones leucocitarias en una familia japonesa; 4 de los 7 niños tenían manifestaciones semejantes a las descritas anteriormente y él las atribuyó a "alteraciones congénitas gigantes de los gránulos de peroxidasa". Sato en un estudio comparativo de los síndromes llegó a la conclusión de que ambos eran idénticos y los denominó "síndrome de Chediak-Higashi".

En nuestra revisión de la literatura hemos encontrado 32 casos de este síndrome en 25 familias afectadas.

El propósito de este artículo es presentar un caso de síndrome Chediak-Higashi, encontrado en Medellín, Colombia, que constituye el primer ejemplo de esta enfermedad en la patología colombiana. Se revisó, además, toda la literatura mundial sobre esta rara e interesante entidad nosológica.

PRESENTACION DEL CASO

N. M. C., niña de 4½ años de edad, nacida en febrero de 1959. Desde el nacimiento la madre notó que el color del cabello era gris plateado sin otras alteraciones físicas aparentes. 8 días después presentó una infección nasofaríngea y otitis bilateral y el primero de una serie de episodios de bronquitis. Fue admitida por primera vez en el Hospital Infantil de Medellín, en marzo de 1962, a la edad de tres años por bronco-neumonía y faringitis aguda. Se notaron por primera vez manchas hipercrómicas en la piel a nivel de la cara, tronco y extremidades, intensa fotofobia y nistagmus, cuando la niña era expuesta a la luz solar directa (Figura N° 1).

Fue admitida por segunda vez al Hospital Infantil en julio de 1962, a la edad de 3½ años por sarampión, bronco-neumonía y conjuntivitis bilateral purulenta. El examen físico en esta época reveló perforación del

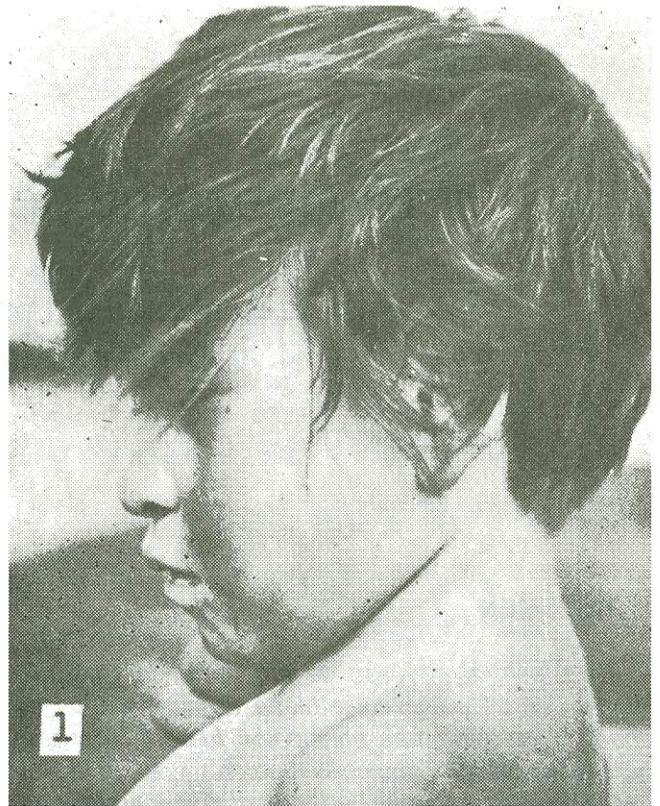


FIGURA 1. Paciente con el síndrome de Chediak-Higashi. Nótese la apariencia platinada del cabello, las manchas hipercrómicas sobre las mejillas y la fotofobia.

tímpano derecho, adenopatías cervicales y hepato-esplenomegalia de 3 cms por debajo del reborde costal. La conjuntivitis purulenta evolucionó a pesar de los antibióticos, hasta producir una ulceración corneal derecha y finalmente dejó como secuela un leucoma central derecho. Durante este tiempo se observó una marcada linfocitosis aún durante la fase aguda de la neumonía. También en este período hospitalario se presentó una piodermitis de la cara y múltiples abscesos peri-ungueales y hemorragias debajo de las uñas de todos los dedos de las manos y de los pies.

En marzo de 1963, a la edad de cuatro años, fue internada por tercera vez en el Hospital Infantil por fiebre, vómito, diarrea, anorexia, coluria e ictericia de 8 días de duración. Se observó un aumento notorio de las manchas hipercrómicas de la cara, tronco y extremidades y se encontraron algunas petequias diseminadas en el tórax y el abdomen. Las adenopatías eran evidentes en el cuello, axilas e ingles, en tanto que el hígado y el bazo eran palpables a 7 cms por debajo del reborde costal. Se hizo un diagnóstico de hepatitis que evolucionó favorablemente en 2 semanas y se administró Prednisona (1

mg por kilo de peso), con lo cual mejoró notablemente el tamaño del hígado, del bazo y las adenopatías.

Los exámenes de laboratorio hechos por esta época, revelaron: Hemoglobina: 7.5 gms x 100 cc; hematocrito 30%, sedimentación 32 mms en 1 hora, reticulocitos 3%, leucocitos 15.600 por mms, polinucleares neutrófilos 11%, eosinófilos 0%, linfocitos 89%, prueba de Coombs directa, negativa. La bilirrubina del suero era 6.3 mg x 100 cc y la turbidez del timol de 12 unidades. La electroforesis del suero mostró un aumento discreto de la globulina alfa 2 y una ligera disminución de las gama globulinas. En el estudio del extendido de sangre periférica nos llamó la atención, por primera vez numerosos cuerpos de inclusión en el citoplasma de los linfocitos y al estudiar la médula ósea encontramos una serie de alteraciones en todas las series leucocitarias, las cuales serán descritas en detalle, posteriormente.

Fue admitida por última vez en agosto de 1963, por neumonía pleuresía izquierda, en muy malas condiciones clínicas. Se encontró taquipnea, taquicardia, cardiomegalia, hipotensión y visceromegalia masiva (hígado y bazo palpables 10 cms por debajo del reborde costal). Las lesiones respiratorias no respondieron a ninguna terapia. Su estado era caquéctico y finalmente murió en septiembre de 1963, a la edad de 4 $\frac{1}{2}$ años, por insuficiencia cardíaca y colapso vascular periférico.

ESTUDIOS ESPECIALES

Datos genealógicos

Los padres de la niña son de raza nativa mestiza sin antecedentes patológicos ni anomalías pigmentarias de la piel o del cabello. Son primos hermanos entre sí. La madre ha tenido cinco embarazos, los dos primeros, pertenecieron a un primer matrimonio con un hombre no consanguíneo, y los tres restantes fueron producto de la unión con su segundo marido, primo hermano. Los descendientes del primer matrimonio son dos niñas que actualmente tienen 11 y 17 años y no presentan estigma clínico de enfermedad. La prole del segundo matrimonio es así: el primogénito, es el caso descrito en este artículo. El segundo, fue un niño nacido a término en junio de 1961, que murió a los pocos minutos después del nacimiento con cianosis y dificultad respiratoria. Su cabello era gris plateado y su piel presentaba manchas hipercrómicas. El tercer embarazo fue un aborto de tres meses de gestación. El paciente tiene 13 primos hermanos y ninguno de ellos, ni ningún otro miembro de la familia presenta anomalías pigmentarias o enfermedad clínica semejante (Figura N° 3).

ESTUDIOS HEMATOLOGICOS

Un resumen de los datos hematológicos del paciente y de su familia pueden verse en el Cuadro N° 1. Las anomalías más sobresalientes fueron encontradas en los leucocitos, los cuales presentaban una serie de alteraciones de las granulaciones citoplasmáticas e inclusiones muy aberrantes, así:

1. P. neutrófilos: Granulaciones citoplasmáticas irregulares en tamaño, forma y color y algunas zonas citoplasmáticas de color gris pizarra, como las describió Chediak.
2. P. eosinófilos: Aumento del tamaño normal de los gránulos hasta tres veces.
3. P. basófilos: Gran aumento en el tamaño de los gránulos y coloración muy intensa, casi negra.
4. Linfocitos: Citoplasma grande y pálido y núcleo irregular de apariencia linfomatosa, con una o varias inclusiones del mismo color del núcleo y variables en el tamaño y en la forma (Figura N° 2).

También se observaron alteraciones en el número de leucocitos los cuales tuvieron una tendencia a la leucopenia en muchos períodos de la observación del paciente. El recuento de plaquetas, no fue anormalmente bajo en ningún período de la enfermedad.

Estudio de médula ósea

El contenido celular del aspirado medular fue hiperplástico en casi todo el período de evolución hospitalaria; sin embargo, en la última etapa de la evolución, se notó una disminución de la celularidad. El defecto más notorio fue el observado en los mieloblastos y promielocitos, los cuales contenían en su citoplasma grandes cuerpos de inclusión de color rojo, en número variable y a veces rodeados por una vacuola (Figura N° 2). Todos los elementos de la línea granulocítica, monocítica, plasmocítica y aun las células reticulares presentaban aberraciones en las granulaciones citoplasmáticas.

Estudio hematológico de la familia

Se estudiaron repetidas muestras de sangre de los padres, las dos hermanas medias y la abuela materna del paciente (Cuadro N° 1). No se encontraron granulaciones patológicas en los granulocitos en ninguno de los pacientes. La madre tenía linfocitosis moderada, pero no se encontraron cuerpos de inclusión. Los eosinófilos eran anormales en todos los miembros de la familia, ya que presentaban granulaciones gigantes, que eran especialmente notorias en la madre y en una de las dos hermanas medias.

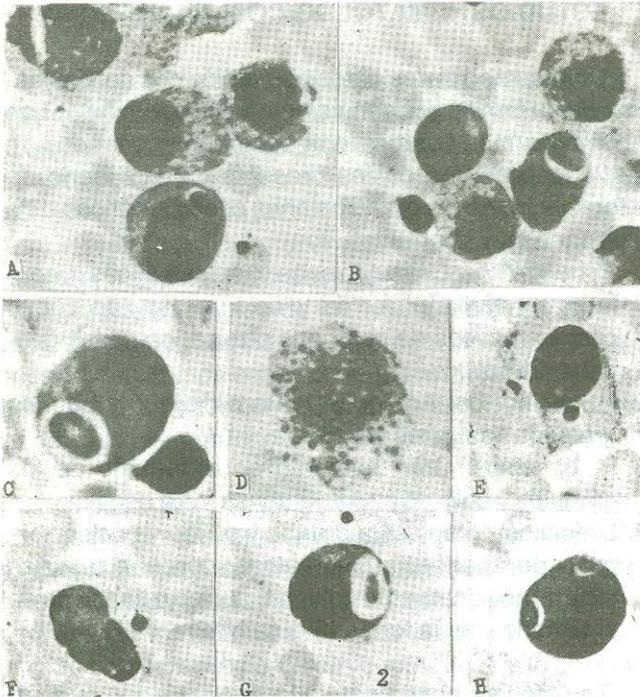


FIGURA 2. a) Médula ósea tomada 8 meses antes de la muerte de la paciente: Mieloblasto con un cuerpo de inclusión. Promielocito y mielocito con granulaciones anormales.

b) Médula ósea tomada un mes antes de la muerte de la paciente: Mieloblasto con inclusión gigante y dos células linfo-plasmocitoides mostrando citoplasma vacuolado.

c) Médula ósea. Mieloblasto con un cuerpo de inclusión gigante.

d) Médula ósea. Mielocito eosinófilo con granulaciones irregulares gruesas.

e) y f) Sangre periférica. Linfocitos de citoplasma ensanchado que contienen cuerpos de inclusión.

g) Médula ósea. Monocito con una vacuola gigante que contiene un cuerpo de inclusión.

h) Médula ósea. Monocito con cuerpos de inclusión múltiples.

Otros estudios de laboratorio

Pruebas de laboratorio para investigar aglutininas contra los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, fueron negativas. La prueba directa de Coombs, fue repetidamente negativa.

Las alteraciones de las proteínas del suero fueron variables. Al principio de la enfermedad hubo un discreto

aumento de la globulina alfa 2 y una ligera disminución de la gama globulina. Durante el último trimestre de la vida, el nivel de la gama globulina aumentó gradualmente hasta alcanzar cifras comparables a las de la albúmina (Figura N° 4). Por esta época un hallazgo muy peculiar fue encontrado en el suero de la paciente. Cuando el suero, el plasma o la sangre total se mezclaban con heparina (Liquemina Roche), se producía un fenómeno de gelificación total en pocos minutos a temperatura ambiente. El significado de este fenómeno será discutido posteriormente. Las cifras de proteínas séricas en la etapa final, eran las siguientes: proteínas totales: 7.88 gms por 100 cc., albúmina 3.11 gms, globulina alfa 1, 0.26 gms, globulina alfa 2: 0.51 gms, globulina beta 0.64 gms, gama globulina: 2.96 gms por 100 cc.

Hallazgos de necropsia

La necropsia fue hecha en el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia (Dres. Oscar Duque y Víctor Bedoya). La niña medía 1.05 metros y pesaba 13 ks. **El corazón** pesaba 75 gms. El epicardio estaba cubierto por un exudado purulento y el miocardio estaba densamente infiltrado por células inflamatorias y zonas focales de tejido fibroso. Al microscopio se observaron colonias de bacterias en el exudado. Pulmones: La cavidad pleural izquierda contenía gran cantidad de pus.

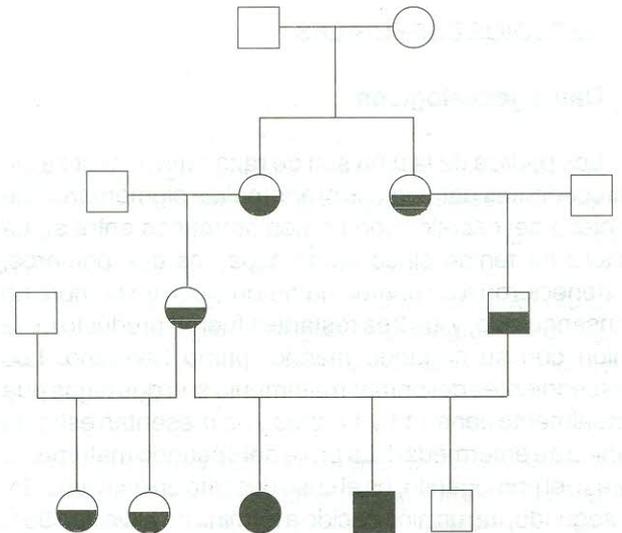


FIGURA 3. Los símbolos negros indican los individuos con estigmas clínicos.

Los símbolos blancos y negros indican los individuos con alteraciones leucocitarias, pero sin signos clínicos. El signo punteado indica un aborto que posiblemente estaba afectado.

Miembros de la familia	Eritrocitos (millones)	Hemoglobina (gramos por ciento)	Hematocrito (por ciento)	Leucocitos	Neutrófilos %	Linfocitos %	Plaquetas (miles)	Sedimentación	Linfocitos con inclusiones citoplasmáticas %
P.C. (Padre)	6.430	18.5	48	6.400	49	39	380	2	0.5
M.V. (Madre)	4.840	12.2	36	5.400	41	42	356	15	0.2
N.C. (H. media)	5.220	12.5	43	6.900	55	37	328	10	0.2
M.A.V. (H. media)	4.480	12.4	37	6.400	58	34	336	12	0.3
N.M.C. (Paciente)									
3 años, 4 meses	4.310	10.8	38	6.400	44	56	-	32	59
3 años, 4 meses	3.750	10.6	33	6.200	62	37	-	-	62
3 años, 5 meses	4.280	11.0	39	10.800	28	69	-	36	65
3 años, 5 meses	3.960	10.0	34	9.200	36	61	280	78	58
4 años	3.380	7.5	30	15.600	11	89	360	4	45
4 años, 1 mes	4.010	12.0	37	5.700	25	64	410	-	32
4 años, 1 mes	4.640	12.8	40	5.400	45	48	-	3	38
4 años, 1 mes	4.550	12.7	40	8.300	28	71	-	-	45
4 años, 3 meses	4.040	11.4	42	6.800	12	82	305	8	44
4 años, 5 meses	2.930	5.6	21	5.100	49	46	-	-	20
4 años, 6 meses	2.710	5.3	19	4.800	32	64	196	-	25

CUADRO 1. Estudio hematológico del paciente y de varios miembros de la familia.

Macro y microscópicamente, ambos pulmones presentaban el cuadro de neumonía lobar y empiema. Agregada a ésta se encontró una infiltración linfo-histocitaria de las paredes bronquiales y de los alvéolos, acompañada de una hemorragia difusa. Los riñones pesaban juntos 170 gms y macroscópicamente eran normales. El examen microscópico reveló infiltración de los espacios intersticiales, particularmente en las áreas periglomerulares, con células linfo-histocitarias. El hígado pesaba 750 gms y microscópicamente presentaba congestión lobular y degeneración grasosa. Se encontró un infiltrado diseminado linfo-histocitario que contenía inclusiones citoplasmáticas típicas, particularmente notorio en los espacios peri-portales y en las áreas interlobares. El bazo pesó 200 gms y estaba densamente infiltrado con células linfo-histocitarias típicas que exhibían cuerpos de inclusión. Los folículos linfoides estaban reducidos en tamaño y número y el centro contenía un material hialino eosinófilo que no tomaba los colorantes típicos de los para-amiloideos. Las amígdalas eran grandes y presentaban el mismo cuadro microscópico de los otros órganos

linfoides. El tubo digestivo tenía infiltraciones linfo-histocitarias en las paredes, en toda su extensión. El cerebro tenía un color pálido y céreo. Cortes microscópicos revelaron infiltrados difusos de células linfo-histocitarias en los espacios perivasculares y en la aracnoides. A nivel del cerebro, esta última membrana presentaba acumulaciones de células cargadas de melanina, similares a las encontradas en la piel. Los ganglios linfáticos presentaban cambios microscópicos idénticos a los encontrados en la biopsia hecha a la paciente cuatro meses antes de su muerte, que consistía en modificación marcada de la estructura normal con presencia de áreas bien delimitadas de tejido linfóide hiperplásico, separadas por otras zonas de tejido reticular hiperplásico. Algunas de éstas contenían cuerpos de inclusión citoplasmáticos, de color oliva. En el iris, cuerpo ciliar, coroides y escleróticas, se observaron grandes grupos de melanóforos que contenían gránulos de melanina de tamaño anormal. Piel: se encontró al microscopio una hiperkeratosis laxa y áreas de degeneración epitelial. Los melanóforos contenían una cantidad au-

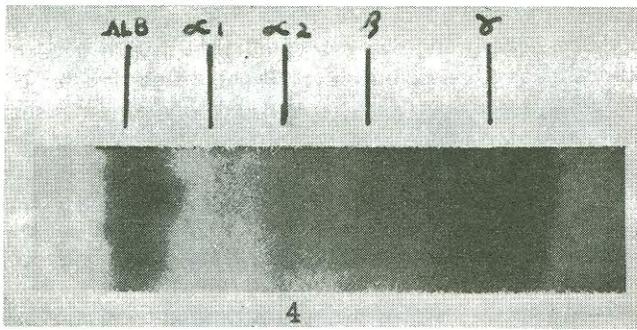


FIGURA 4. Electroforesis de proteínas de la niña N.M.C., tres meses antes de su muerte. Nótese el gran aumento de la banda de gama globulinas, que es mayor que la de la albúmina.

mentada de melanina la cual estaba acumulada en gránulos gruesos e irregulares. Estos gránulos se encontraban diseminados también a través de las otras capas de la dermis.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Hemos encontrado 32 casos de síndrome de Chediak-Higashi en nuestra revisión de la literatura mundial. Hay 20 publicaciones que hacen referencia a 25 casos ampliamente descritos y mencionan además otros 7 casos encontrados y que no han sido publicados.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La enfermedad ha sido descrita en tres continentes. La mayoría de los casos proceden de América Latina, con un total de 13 casos distribuidos así: Brasil 6, Cuba 4, Argentina 2 y nuestro caso, el primero descrito en Colombia^{9, 26, 27}. En Norteamérica se han descrito 10 casos originales de los Estados Unidos y Canadá^{6, 13, 23, 25}. En Europa se han descrito 10 casos originarios de Alemania, Suecia, Polonia y España^{5, 10, 11, 21, 22}. En el Japón y en Irán, se ha encontrado un caso en cada país^{3, 8}. Es interesante observar que casi la mitad de los casos proviene de la América Latina, donde hay poca asistencia médica y escasas facilidades de diagnóstico.

Factores hereditarios y familiares

La enfermedad tiene un carácter familiar. En la primera familia descrita, fueron encontrados cuatro hermanos enfermos^{1, 2} y también Higashi encontró que cuatro niños de una familia de siete hermanos, habían presentado estigmas clínicos³. Estos hallazgos iniciales han sido confirmados por otros autores^{11, 13, 21, 25}.

Es un hecho bien establecido que la enfermedad se desarrolla casi siempre en hijos de padres consanguíneos, especialmente primos hermanos. Hemos encontrado que hay diez casos de padres consanguíneos en 25 familias afectadas. Se ha sugerido que el gen responsable de esta enfermedad es recesivo y que se transmite por ambos padres⁶. Los hallazgos familiares y los estudios hematológicos en la familia encontrada por nosotros tienden a confirmar esta hipótesis (Cuadro genético Figura N° 3).

Evolución de la enfermedad

Hay una serie de síntomas que permiten reconocer este síndrome desde los primeros meses de la vida. Sin embargo, las descripciones de la literatura varían ampliamente en el tiempo de la iniciación, la intensidad de los síntomas y el deceso. El caso de la iniciación más precoz y de evolución más rápida, es el descrito por Zetstrom (mencionado por Bernard), que se inició a los dos meses de edad y murió cuatro meses más tarde. También en otros dos casos^{3, 8}, los síntomas se iniciaron a los 11 meses y ambos murieron unas pocas semanas más tarde. La mayoría de los casos descritos en la literatura presentaron los primeros síntomas entre los dos y seis años y murieron antes de los siete años de edad. Algunos casos excepcionales han pasado de la pubertad^{9, 11, 17, 21, 22}, y aun han llegado a la edad adulta.

La enfermedad no parece tener relación con el sexo (de 26 pacientes, 12 fueron hombres y 14 mujeres), pero parece existir cierta relación con la mayor supervivencia de las mujeres afectadas: dos niñas vivían aún a los 13 años^{9, 14}, y otras dos alcanzaron la edad de 16 años^{11, 22}. De un total de seis casos de evolución prolongada, cinco fueron mujeres y el hombre restante vivió hasta la edad de 11 años¹¹.

Anomalías pigmentarias

Los defectos pigmentarios del cabello están constituidos por decoloración parcial del cabello (albinismo parcial). Es uno de los defectos más frecuentes de la enfermedad que aparece descrito en 24 de 28 casos publicados en la literatura. Se ha observado desde el nacimiento en cuatro casos^{3, 7} y en el nuestro y las descripciones varían según diferentes autores, así: "cabello rubio" 2, "albinos" 1, "pelo gris blanquecino" 9 y "pelo rubio plateado" 13. Estas variaciones pueden ser debidas a las diferencias raciales básicas en el color del cabello. También se han descrito otras alteraciones distintas al albinismo, tales como pelo escaso, seco y sin vida⁶.

Higashi fue el primero en observar las manchas hipercrómicas de la piel, en especial en las áreas expuestas al sol³. En algunos casos estas lesiones de la cara han sido tan notorias, que le han dado al paciente la apariencia de una "máscara". Estas anomalías de la piel son debidas a hiperkeratosis laxa y a un aumento de los gránulos de melanina^{7,16}.

Fotofobia y nistagmus

La fotofobia aparece relatada en 19 de 24 casos publicados y se acompaña frecuentemente con nistagmus y lacrimación intensa, pudiendo llegar hasta una ceguera transitoria²². Los síntomas oculares son debidos a la decoloración del fondo del ojo (albinismo ocular)^{3,6,9}. La asociación entre el albinismo del cabello y el albinismo ocular es muy estrecha, de 25 albinos afectados, 19 presentaban fotofobia y solamente un caso no albino tenía este signo⁶.

Hepatoesplenomegalia

El aumento del tamaño del hígado se ha observado en 19 de 25 casos, especialmente en el período final de la enfermedad. Se ha descrito precozmente en un niño de 11 meses de edad cuyo hígado pesaba 670 gms⁸ y en otro caso fue posible palparlo seis traveses de dedo por debajo del reborde costal¹³. El bazo fue palpable en 20 de 25 casos, llegando algunas veces hasta la cresta ilíaca izquierda^{7,8,13,22}.

Adenopatías

Usualmente se encuentran en las regiones cervicales, axilares e inguinales^{8,13}. Son casi siempre discretas, no dolorosas, móviles y de tamaño variable. En algunos casos la hipertrofia de las amígdalas y de los ganglios cervicales, fueron los primeros síntomas de la enfermedad¹¹. Es importante destacar que la arquitectura ganglionar estaba destruida (seis biopsias descritas en la literatura), por la presencia de células reticulares y linfocitarias que infiltraban el nódulo linfoide en una forma similar a la observada en los estados de degeneración linfomatosa. La frecuencia de las adenopatías es alta si consideramos que ha sido encontrada en 20 de 25 casos.

Susceptibilidad a las infecciones

La tendencia a las infecciones es un hecho bien conocido desde que se describieron los primeros casos en Cuba y se encuentra relatada en 24 de 27 casos en la literatura y es la causa principal de la muerte en muchos pacientes. Las infecciones descritas con mayor frecuen-

cia son en su orden: neumonía y bronco-neumonía, otitis, piodermitis, encefalitis, diarrea e infección urinaria. Algunos pacientes muestran una susceptibilidad muy notoria a las infecciones, mientras que otros permanecen casi libres de ellas^{11,13}. Por lo general se presentan períodos intermitentes de infección desde los dos años de edad hasta la muerte.

Inicialmente se creyó que la gran susceptibilidad a las infecciones era debida a las alteraciones de los leucocitos, pero estudios llevados a cabo posteriormente demostraron que la actividad fagocitaria de ellos era normal^{9,13}. La actividad leucocitaria durante el ciclo inflamatorio fue normal en dos casos estudiados por Page et al.¹³. El mecanismo inmunológico defensivo, ha sido estudiado, demostrándose que las vacunaciones efectuadas en varios casos provocaban la aparición de títulos normales de anticuerpos^{9,13}, y asimismo se han encontrado niveles normales o aumentados de gama globulinas. Por otro lado, se ha descrito un caso de autoinmunización demostrada por una prueba de Coombs positiva²².

Signos neurológicos

Fue descrito por primera vez por Higashi, quien encontró retardo mental y falta de desarrollo muscular³. Donohue y Bain, relatan estrabismo bilateral, ptosis palpebral, anisocoria, parálisis bilateral del sexo par craneano y parálisis facial, asociados con un aumento de las proteínas en el L.C.R. y hallazgos patológicos de "encefalomielitis". Por otra parte, Maggi describe convulsiones generalizadas de varias horas de evolución, seguidas de cefalea, paresias transitorias, inestabilidad emocional y cambios electro-encefalográficos de disritmia cervical⁷. También se han notado otras alteraciones neurológicas, tales como distasia, disbasia y clonus bilateral de los pies⁹ y fenómenos psico-motores vagos¹⁴. Síntomas neurológicos se han encontrado en ocho de 22 casos descritos.

Ictericia

Es más frecuente en la fase final de la enfermedad^{6,7,9,11}. Los cambios de las pruebas de función hepática incluyen anomalías en la turbidez del timol, cefalina-colesterol, fosfatasas alcalinas y las cifras de colesterol¹⁶. En un caso, la ictericia apareció en tres ocasiones y en cada una de ellas estaba asociada a alteraciones de las pruebas de función hepática similares a las observadas en la hepatitis⁷. Es difícil establecer hasta dónde el síndrome icterico es debido a un proceso infeccioso o es la consecuencia de la infiltración por células linfo-reticulares en el parénquima hepático. La ictericia se ha descrito en seis de 22 casos revisados.

Diátesis hemorrágica

Problemas hemorrágicos se han encontrado en 13 de 22 casos. La mayoría de ellos fueron debidos a trombocitopenia (12 casos), pero en uno de ellos la causa fue hipoprotrombinemia y fibrinogenopenia¹¹. En un caso, la elevación del tiempo de sangría (2 horas de duración), precedió al síndrome purpúrico³. Las principales manifestaciones hemorrágicas son de tipo petequeal a nivel del tronco y de las extremidades, en forma discreta, pero en algunos que han tenido supervivencia más prolongada se han observado hemorragias profusas de tipo gastrointestinal y metrorragias^{11,22}.

Otros síntomas

En tres casos se ha encontrado sudoración excesiva y disminución de la secreción lacrimal^{3, 7, 18}. En tres miembros de una misma familia afectada se han descrito opacidades corneales¹¹, y además se han encontrado casos con retardo en la osificación⁹ y diabetes insípida debida a la lesión pituitaria⁶.

Alteraciones metabólicas

Frecuentemente se han encontrado alteraciones de las proteínas del suero. Maggi y col. demostraron un aumento de la gama globulina en el electroforetograma en papel⁷. En otros casos, esta elevación ha llegado a tener niveles semejantes a los de la albúmina⁹; estas alteraciones no son constantes ya que en otros casos el patrón electroforético fue normal, o se demostró una hipoproteinemia general¹¹. El fenómeno de gelificación del suero en presencia de heparina, encontrado en nuestro caso, fue debido posiblemente a un disturbio de las proteínas y especialmente de las globulinas.

El metabolismo del triptófano fue estudiado por Page y col. quienes no encontraron cantidades dosificables de 5-hidroxi-triptamina en el suero de sus pacientes, aún después de la adición de triptófano y de 5-hidroxi-triptófano en la dieta alimenticia. Estas alteraciones metabólicas sugieren que existe alguna anomalía en el metabolismo intermediario del triptófano o alguna alteración del transporte de la serotonina por las plaquetas¹³.

El metabolismo de los lípidos se ha encontrado alterado en algunos casos. Saraiva y col. observaron una disminución de las lipo-proteínas del suero en su paciente⁹ y Kritzeller y col. demostraron anomalías diversas, consistentes en aumento de los triglicéridos, aumento de la relación lecitina esfingomiélin y reducción de la alfa 1 lipo-proteína. Estas alteraciones encontradas también en

otros miembros de la familia, no parecen tener una relación directa con el síndrome de Chediak-Higashi²².

Los cambios metabólicos arriba mencionados, no deben considerarse como alteraciones específicas del síndrome, sino como un reflejo de un disturbio celular del organismo.

Alteraciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas características del síndrome de Chediak-Higashi, son: 1) Anomalías en las granulaciones de todos los elementos de la serie leucocitaria, con aparición de granulaciones gruesas, irregulares, intensamente coloreadas, especialmente en los frotis de médula ósea. 2) Presencia de cuerpos de inclusión en los linfocitos de la sangre periférica y en los mieloblastos, monocitos, plasmocitos y células reticulares de la médula ósea. Descripciones detalladas de estas anomalías han sido publicadas en otras revisiones^{2, 6, 9}. 3) Tendencia a la neutropenia con leucopenia y frecuentemente asociadas a trombocitopenia. Sin embargo, en algunos casos se ha encontrado un cuadro leucemoide con recuento leucocitario hasta de 82.000 leucocitos por mmc⁸.

Estas alteraciones hematológicas pueden erróneamente ser consideradas como cambios citológicos debidos a otras enfermedades, entre ellas, hepatitis viral, mononucleosis infecciosa, hiperesplenismo, leucopenia inducida por drogas, púrpura trombocitopénica, etc. Para evitar errores de diagnóstico es necesario hacer un frotis de médula ósea, donde se encuentran los cambios más típicos de la enfermedad que consisten en grandes masas de inclusión en el citoplasma de los mieloblastos y pro-mielocitos. Estos cuerpos están separados del citoplasma por una vacuola incolora que los rodea (Figura N° 2).

Las anomalías leucocitarias del síndrome de Chediak-Higashi, no deben ser confundidas con otras inclusiones como los cuerpos de Dohle, que se observan transitoriamente en infecciones, tales como escarlatina, difteria, neumonía y en algunas quemaduras¹⁷, o a los cuerpos de Reilly, que se observan en el gargoilismo²⁰, o los cuerpos de Russell, que sólo se presentan en los plasmocitos en casos de mieloma múltiple. Es evidente que la única entidad patológica que provoca alteraciones de todas las líneas leucocitarias de una manera permanente, es el síndrome de Chediak-Higashi.

En la escala animal, se han descrito recientemente anomalías hematológicas semejantes, en los armiños de las islas Aleutianas, en los cuales también se presenta un

alto porcentaje de mortalidad durante el primer año de vida, a consecuencia de infecciones múltiples¹⁵.

La investigación de la naturaleza bioquímica de las inclusiones se inició con Higashi, quien demostró que las granulaciones de los polinucleares neutrófilos, eosinófilos y basófilos, eran peroxidasa-positiva y que las inclusiones de los linfocitos estaban formadas por glucógeno³. Posteriormente, Saraiva y col. demostraron que los gránulos anormales de los elementos mieloides, tomaban los colorantes lipídicos, como el sudán negro B.⁹

Los estudios de microscopio electrónico han puesto en evidencia que las granulaciones patológicas de los neutrófilos, están formadas por masas redondeadas de sustancias heterogéneas con una apariencia de estriación "mielínica"¹² y que las granulaciones eosinófilas están compuestas por masas de cristales super-impuestos.

Hallazgos anatómo-patológicos

Los estudios histo-patológicos verificados en nueve autopsias han mostrado infiltración de los órganos por células linfoides, reticulares e histiocitarias. En la mayoría de los casos las células linfoides mostraban anomalías en el citoplasma y en el núcleo, con acúmulos densos de la cromatina nuclear que ha hecho considerarlas como células inmaduras⁶. La infiltración, bien sea difusa o focal, es más notoria en el hígado, bazo, ganglios linfáticos, el corazón, los riñones, las glándulas linfoides mesentéricas y el sistema nervioso central^{6, 8, 9, 11, 13, 18, 22, 25}. Efrati y Jonás han descrito cambios histológicos compatibles con una degeneración linfomatosa de la enfermedad y estudios posteriores han demostrado que esta generación es frecuente en los niños afectados.

Biopsias hepáticas han puesto de presente la infiltración histiocitaria de los espacios biliares y cambios de cirrosis precoz con acumulación de tejido fibroso o degeneración grasosa^{6, 7, 8, 18}. Las descripciones de los ganglios linfáticos demuestran en muchas ocasiones la pérdida de la arquitectura normal y la infiltración por células linfoides anormales con anomalías notorias⁸.

El sistema nervioso participa del mismo proceso infiltrativo linfoide y las lesiones encontradas consisten en acumulación peri-vascular de células de tipo linfoide e histiocitario, algunas de las cuales pueden contener "cuerpos de inclusión", de color amarillento, que toman los colorantes lipídicos¹³. También en los plexos coroides y en la aracnoides se han encontrado células que semejan la distribución encontrada en algunos pacientes con enfermedad de Letterer-Siwe¹³. En algunos casos se

han demostrado inclusiones del tipo anotado arriba, en los histiocitos del parénquima renal y en el epitelio tubular, así como también en la médula espinal y en los ganglios mesentéricos, las cuales presentaban las reacciones histo-químicas de los cerebrósidos²².

COMENTARIOS

El síndrome de Chediak-Higashi parece ser más frecuente en el continente americano, ya que las dos terceras partes del total de los casos, provienen de esta área. Es también interesante anotar que del total de 22 casos encontrados en las Américas, más de la mitad (12 casos), provienen de Suramérica. Estas cifras son más significativas aún, si se considera que de los siete casos originarios de Europa, tres de ellos pertenecen a una misma familia¹¹.

Otro hecho significativo que resulta de la revisión bibliográfica, es la demostración de seis casos de enfermedad de Chediak-Higashi, que han alcanzado la edad de la pubertad. Cuatro de ellos estaban aún vivos en el momento de la publicación y cinco de éstos eran mujeres, lo cual sugiere que una expresividad genética menor, podría existir en algunas pacientes de este sexo.

Es también importante mencionar que de 17 familias afectadas, nueve tenían una historia de consanguinidad en los padres, lo cual confirma más aún la creencia de que el defecto hereditario es transmitido como un gen recesivo, a pesar de que no se ha podido poner en evidencia una alteración citológica que permita identificar a aquellos que se suponen ser heterocigotes⁶.

Los signos clínicos más frecuentes en los casos que fueron revisados, son los siguientes: susceptibilidad a la infección, 24 de 48 casos; esplenomegalia y adenopatías, 19 de 25 casos; hepatomegalia, 18 de 25 casos; fotofobia, 15 de 21 casos; discrasia sanguínea, 14 de 25 casos, acompañada de trombocitopenia en 8 de 24 casos; ictericia, 8 de 25 casos y degeneración linfomatosa, 6 de 21 casos.

Es también una observación común que los defectos pigmentarios del cabello, la fotofobia, las alteraciones leucocitarias y la tendencia a las infecciones repetidas, forman los síntomas iniciales de la enfermedad. Después de un período variable de meses o años se presenta una segunda etapa caracterizada por manifestaciones generales con visceromegalia y signos de infiltración de los órganos por células de tipo linfomatoso, histiocitario y reticular, que deteriora rápidamente el estado general y provoca la muerte del paciente.

Existe un aspecto interesante en el síndrome de Chediak-Higashi, que es la presencia de disturbios metabólicos a medida que se hace la invasión de los órganos por las células anormales. Estos cambios se han visto más frecuentemente en el metabolismo lipídico y en la distribución de las proteínas del suero, en pacientes con infiltraciones orgánicas por células linfo-reticulares^{7,9}, lo que sugiere un disturbio en el mecanismo básico del órgano afectado o en células que producen determinadas fracciones, tales como las gama globulinas. Es bien sabido que las enfermedades que afectan el sistema linfo-plasmocitario, presentan anomalías en el patrón electroforético y frecuentemente van acompañadas por globulinas muy anormales, que se definen como "paraproteínas" o "macroglobulinas", algunas de las cuales producen la gelificación del suero^{30,31}, aún paradójicamente, en presencia de heparina^{33,34}.

Proteínas anormales de este tipo han sido descritas en el mieloma múltiple, en leucemias de tipo linfocítico y en casos de macroglobulinemia de Waldenström³¹. La precipitación por la heparina es debida a la presencia de macroglobulinas que han sido identificadas como macroglobulinas 19 S 27 S, en una paciente estudiada por Miller.

El hallazgo de este raro fenómeno de gelificación del suero en una paciente con enfermedad de Chediak-Higashi, merece una mención especial ya que después de haber revisado la literatura hemos llegado a la conclusión que el caso estudiado por nosotros, es el primero que presenta esta anomalía proteica. La gelificación del suero fue encontrada solamente en el período final, 3 meses antes de la muerte de la niña, cuando se observó un aumento masivo del tamaño de hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. Estas visceromegalias estaban acompañadas por células grandes, de tipo linfoplasmocitoide, que representaban un citoplasma vacuolado (Figura N° 2).

Todos estos signos y alteraciones bioquímicas y celulares, son caracteres descritos comúnmente en la macroglobulinemia de Waldenström, y permiten afirmar que la paciente presentó un síndrome muy semejante a una macroglobulinemia, en el período final de su enfermedad.

Ya que el defecto básico causal del síndrome de Chediak-Higashi es desconocido, no es posible establecer la relación entre las alteraciones leucocitarias, los defectos metabólicos y los estigmas pigmentarios. Sin embargo, esta misma asociación de síntomas, se encuentra en varias entidades patológicas, en las cuales se

han demostrado alteraciones metabólicas, como en el síndrome de Hurler. En algunos casos descritos por Hermansky y Pudlak²⁸, y Goldberg²⁹, se encontraron también estos mismos signos (albinismo parcial, nistagmus, hemorragias, visceromegalias y presencia de células con inclusiones citoplasmáticas), sin una causa definida.

Finalmente, hay algunos aspectos especiales que merecen destacarse en este caso: 1) La historia familiar, en la cual, los dos hermanos medios del paciente, hijos de padres no consanguíneos, no tenían estigmas clínicos de la enfermedad, lo que confirma la hipótesis de que el gen hereditario debe ser transmitido por los dos padres como un gen recesivo y que su estado homocigoto determina la aparición del síndrome clínico. 2) La alta frecuencia de infecciones que se iniciaron desde los ocho días después del nacimiento hasta su muerte 4 1/2 años más tarde. 3) La aparición de múltiples abscesos en los dedos de las manos y de los pies, acompañados por hemorragias debajo de las uñas. 4) El síndrome purpúrico sin trombocitopenia, que probablemente fue debido a la disproteinemia. 5) La gelificación del suero en presencia de heparina, debida posiblemente a la presencia de macroglobulinas de tipo especial, semejantes a las observadas por Miller³³. Este hallazgo no ha sido descrito hasta el momento en ningún caso reportado previamente en la literatura mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Chediak**, M. Nouvelle anomalie leucocytaire de caractere constitutionnel familial. Rev. d'Hematologie 7: 362, 1952.
2. **Beguez César**, A. Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. Bol. Soc. Cubana Ped. 15: 900, 1943.
3. **Higashi**, O. Congenital giantism of peroxidase granules. First case ever reported of qualitative of peroxidase. Tohoku J. Exp. Med. 59: 315, 1954.
4. **Sato**, A. Chediak and Higashi disease. Probable identity of "new leukocytal anomaly" (Chediak) and "congenital giantism of peroxidase granules" (Higashi). Tohoku J. Exp. Med. 61: 201, 1955.
5. **Steinbrinck**, W. Über einen neuen Granulationsanomalie der leukocyten. Deutsches Arch. Klin. Med. 193: 577, 1948.
6. **Donohue**, W.L. and **Baig**, H.W. Chediak-Higashi syndrome: a lethal familial disease with anomalous inclusions in the leukocytes and constitutional stigmata; report of case with necropsy. Pediatrics 20: 416, 1957.

7. Maggi, R., Gutiérrez, E., Peñalver, J., DiMenna, A., Roccatagliata, M., Matera, F., Etchegaray, E., Milan, J. Síndrome de Beguez César-Chediak-Higashi. Arch. Argent. Ped. 48: 323, 1957.
8. Efrati, P. and Jonás, W. Chediak's anomaly of leukocytes in malignant lymphoma associated with leukemic manifestations. Case report with necropsy. Blood 13: 1063, 1958.
9. Saraiva, LC., Azevedo, M., Correa, JM., Carvalho, G., Próspero, JD. Anomalous Panleukocytic Granulation. Blood 14: 1112, 1959.
10. Hasson, H., Linnell, F., Ninlson, LR., Soderhelm, L., Undritz, E. Die Chediak-Steinbrinck resp erblich Konstitutionelle Reisen Granulation (Granulagiganten) der Leukozyten in Norsweden. Folia Hematologica (Neue Folge) 3: 152, 1959.
11. Bernard, J., Bessis, M., Seligman, J., Chassigneux, J. et Choromé, J. Etude clinique et cytologique d'un cas de maladie de Chediak. Presse Medicale 68: 563, 1960.
12. Bessis, M., Bernard, J. et Seligman, M. Etude cytologique d'un cas de maladie de chediak. Nouv. Rev. Franc. d'Hematologie 1: 422, 1961.
13. Page, AR., Berendes, H., Warner, W. and Good, RA. The Chediak-Higashi syndrome. Blood 20: 330, 1962.
14. Mayowa, I. Chediak-Higashi syndrome. Abstract in Blood 19: 406, 1962.
15. Leader, RW., Padget, GA. and Gorham, JR. Studies of abnormal leukocyte bodies in the mink. Blood 22: 477, 1963.
16. Pierini, DO., Abulafia, J. Manifestaciones cutáneas del síndrome de Chidiak-Higashi. Arch. Argent. Dermat. 8: 23, 1958.
17. Smith, CH. Blood disease of Infancy and Childhood. St. ouis. The C V. Mosby Co., p. 338, 1960.
18. De Bastos, O., Resende Barros, O. Síndrome de Beguez César-Stelmbrinck-Chediak-Higashi. Sangre 5: 367, 1960.
19. Weiner, W. and Topley, E. Dohle bodies in the leukocytes of patients with burns. J. Clin. Path. 8: 324, 1955.
20. Reilly, WA. The granules in the leukocytes in gargolism. Am. J. Dis. Chil. 62: 789, 1941. Tionalle Risengranulation (Granulagiganten) der Leukozyten. Schwiz. Med.
21. Undritz, E. Die Chediak-Steinbrinck Anomaile oder erblich Konstitu-Wsch. 41: 996, 1958.
22. Kritzeller, RA., Turner, JY., Lindembaum, J., Madigson, J., Williams, R., Preising, R., and Phillips, GB. Chediak-Higashi syndrome. Cytologic and serum lipid observations in a case and family. Am. J. of Med. 36: 583, 1964.
23. Gilloon, JR., Pease, GL. and Mills, SD. Chediak-Higashi anomaly of the Leukocytes. Report of a case. Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 35: 635: 1960.
24. Spencer, WH. and Hogan, MJ. Ocular manifestations of Chediak-Higashi syndrome. Report of case with histopathological examination of ocular tissues. Am. J. Ophth. 50: 1197, 1960.
25. Schneider, LA. Chediak-Higashi syndrome. In Proceeding of the 7th Congress of the International Society of Hematology. Rome, p. 430, 1958.
26. Dos Santos Sobrinho, BJ. and Mourao, OA. Chediak-Higashi syndrome. Apresentacao de dois casos. J. Ped. Rio de Janeiro 24: 341, 1959
27. Butarao, E., Rego, MN. Anomalia leucocitaria de Chediak. Apresentacao de un novo caso. Rev. Paulista Med. 54: 228, 1959.
28. Hermansky, F., Pudlak, P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow. Blood 14: 162, 1959.
29. Golberg, A. An unusual lymphomatous disease associated with intra cytoplasmatic crystals in lympho-plasmocitoid cells. Blood 16: 93, 1960.
30. Franklin, EC., Lowestein, J. Protein abnormalities associated with proliferative disorders of plasma cells and lymphocytes. Sem. in Hemat. 1: 144, 1954.
31. Snapper, I. and Kahn, A. Múltiple Mieloma. Sem. in Hemat. 1: 87: 1964.
32. Thayer, WW. Clin. Res. Proc. 5: 149, 1957. (Cited by Undritz, E., see Ref. 21).
33. Miller, D. Heparin precipitability of the macroglobulin in a patient with Waldstrom's macroglobulinemia. Blood 16: 1313, 1960
34. Smith, RT. and von Korff, RW. A heparin precipitable fraction of human plasma. J. Clin. Invest. 36: 596, 1957.

Enfermedad por Hemoglobina M

Estudio de los dos primeros casos encontrados en América Latina

Alberto Echavarría R. MD.*
Norman Harry MD.**
Fernando Arias Aguirre MD.***

RESUMEN

Este artículo se refiere al estudio de dos pacientes, madre e hija, que han presentado cianosis crónica desde el nacimiento. El síndrome no ha presentado variaciones apreciables a lo largo de la vida y no ha tenido repercusiones en el desarrollo orgánico ni en la actividad normal de ninguna de las dos pacientes. Se descarta la presencia de pneumo o cardiopatía cianógena y se halló como causa única de la cianosis, una Hemoglobina M. La presencia de esta Hemoglobina anormal, hasta donde llega nuestra información, no ha sido previamente reportada en los grupos raciales que habitan el área latinoamericana.

Se hace énfasis en las técnicas electroforéticas y espectroscópicas realizadas para llegar a la comprobación de la presencia de la Hemoglobina M.

Se hace una revisión de la literatura sobre las diferentes hemoglobinas de tipo M y se comparan los datos diferenciales con los obtenidos del estudio de nuestros pacientes. Se observa que la Hb. M, encontrada por nosotros presenta una absorción espectroscópica a 625 milimicrones, que parece diferenciarla de las demás hemoglobinas M.

SUMMARY

The present paper presents the clinical, biochemical and genetic studies of two cyanotic patients. (Mother and daughter). Both patients exhibited chronic cyanosis since birth without impairment of the physical development. Clinical, EKG and X-ray examinations ruled out a congenital pneumo-cardiopathy.

Special studies proved that cyanotic syndrome was determined by the presence of an abnormal hemoglobin. The abnormal component was clearly separated from hemoglobin A, by electrophoresis at pH 7.1 and phosphates and tris-EDTA-borate buffers. A sharper separation of the abnormal fraction was obtained when hemolysate was oxidized by ferricyanide.

Spectroscopy demonstrated the presence of an abnormal methemoglobin fraction exhibiting a characteristic abnormal absorption band at 625 μ . Spectroscopic curves obtained from separated samples of hemoglobin A and the abnormal after electrophoresis on agar, showed that the abnormal hemoglobin as hemoglobin M.

According with a recent survey on abnormal hemoglobin in Latin America (Arends, 1966), these two patients represent the first two examples of hemoglobin M disease found in people from Latin America.

A review on the different variants of hemoglobin M is presented and some special characteristics of the abnormal pigment by us, are discussed.

* Profesor Agregado. Jefe del Servicio de Hematología Infantil, Departamento de Pediatría.

** Instructor de Pediatría

*** Jefe del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia

La metahemoglobina es un síndrome caracterizado por cianosis de las extremidades y de las mucosas que resultan de la acumulación plasmática de metahemoglobina, un pigmento derivado de la Hemoglobina que es incapaz de transportar adecuadamente el oxígeno.

Hay dos clases de cianosis metahemoglobinémica: la primera es de tipo transitorio, accidental y aparece en individuos que tienen una sensibilidad especial a ciertas drogas o sustancias químicas; el segundo tipo corresponde a la metahemoglobinemia hereditaria, en la cual existe cianosis crónica desde el nacimiento. La causa de esta última variedad de metahemoglobinemia es una anomalía en el metabolismo del eritrocito, que puede obedecer a un defecto en la actividad enzimática de la metahemoglobinreductasa o a la presencia de una Hemoglobina anormal¹.

La Hemoglobina anormal causante de la metahemoglobinemia hereditaria fue denominada "Hemoglobina M" por Singer en 1955². La anomalía de la molécula reside en la fracción proteica como fue demostrado en 1948 en Alemania por Horlein y Weber³.

La Hemoglobina M es la única Hemoglobina anormal que produce metahemoglobinemia y cianosis⁴. El conocimiento acumulado desde el descubrimiento de la Hemoglobina M ha puesto en evidencia que existen variantes estructurales de la molécula, lo cual ha dado lugar a la diferenciación de una serie de por lo menos siete variedades de Hemoglobina M⁵.

El objeto de este informe es presentar los estudios verificados en dos pacientes colombianos con cianosis congénita, en los cuales se pudo identificar el factor causal como una variedad de Hemoglobina M. Este hallazgo, hasta donde alcanza nuestra información, es el primer ejemplo de esta anomalía sanguínea descubierto en nuestro país y en Latinoamérica²¹.

PRESENTACION DE CASOS

Caso N° 1. R. A. V., mujer de 25 años de edad, de raza negra, ha presentado cianosis intensa de las extremidades desde el nacimiento. La paciente fue vista en la Consulta Externa del Hospital Infantil el 10 de abril de 1966. En el interrogatorio no se presentó ningún antecedente de contacto con sustancias químicas, drogas o tóxicos. A la inspección los signos más notorios encontrados fueron la cianosis marcada de las extremidades, los labios, la lengua y la conjuntiva palpebral. No se observó deformidad de las falanges o de las uñas. No existía

disnea de reposo o por el ejercicio. La auscultación cardiopulmonar no reveló anomalías. La radiografía pulmonar y los estudios electrocardiográficos fueron normales. Al examen físico se encontró una presión arterial de 120/70 m. m. La palpación abdominal fue negativa. El resto del examen físico fue normal. Los exámenes hematológicos (Cuadro N° 1), no mostraron anemia, policitemia, trastornos morfológicos eritrocitarios o signos de hemólisis. El color de la sangre venosa extraída para análisis, era violáceo oscuro y el plasma no contenía Hemoglobina libre.

Caso N° 2. B. H. H. V., niña de seis años, hija de la paciente descrita anteriormente y de caracteres raciales negroides. La historia clínica reveló una cianosis crónica, congénita, de intensidad semejante a la de su progenitora. La paciente no tenía antecedentes de hospitalizaciones previas o de enfermedades graves. Al examen físico se encontró una niña con desarrollo pondo-estatural adecuado para su edad para sus condiciones socio-alimenticias. Se observó cianosis de las extremidades, los labios, y la mucosa bucofaringea y palidez cutánea, la cual apareció en los últimos meses coincidiendo con dolor abdominal. La auscultación pulmonar fue normal. Estudios radiológicos y electrocardiográficos no revelaron anomalía cardiopulmonar. A la palpación abdominal sólo se encontró dolor difuso epigástrico y flatulencia. Un examen de materias fecales reveló quistes E. Histolítica y A. Coli, huevos de uncinaria y de áscaris. La sangre venosa tenía una apariencia similar a la muestra obtenida de la madre. Los estudios hematológicos pusieron de presente una anemia moderada, con cambios morfológicos correspondientes a una anemia ferropriva, debida a la uncinariasis que sufría la paciente (Cuadro N° 1).

MATERIAL Y METODOS

Los dos pacientes descritos anteriormente y todos los familiares que pudieron ser sometidos a los análisis de sangre, constituyen el material clínico empleado para el estudio del síndrome. Desde el principio, la demostración que se hizo en los dos pacientes, madre e hijo, de cianosis congénita sin antecedentes ni enfermedad cardiopulmonar demostrable, hicieron sospechar una de las dos causas más comunes que desencadenan esta alteración, a saber: una anomalía en la molécula de la Hemoglobina, con incapacidad para el transporte del oxígeno, o una deficiencia de ciertas enzimas del eritrocito encargadas de mantener la Hemoglobina en estado reducido, verbigracia, la metahemoglobina reductasa. En consecuencia, la investigación se orientó a la confirmación de una de las dos causas arriba anotadas.

	Eritrocitos millones x mmc	Hemoglobina gms x 100 cc	Volumen celular por ciento	Promedio volumen corpuscular	Promedio hemoglobina corpuscular	Promedio concentración Hb corpuscular	Indice reticulocitario por ciento	Hemoglobina A ₂	Hemoglobina fetal	Color de la sangre	Electroforesis a pH 7.1	Porcentaje de Hemoglobina M.
MADRE	4.4	12.4	42	95	28	29	2.2	1.8	3	violeta oscura	Separa	35%
HIJA	4.45	11	40	89	25	27	3.5	2.1	4.8	violeta oscura	Separa	33%

CUADRO 1. Datos hematológicos de las dos pacientes con Hemoglobina M.

El primer hallazgo fue la demostración de que el pigmento que producía el color negrozco de la sangre era metahemoglobina y que ésta se encontraba en gran proporción en los eritrocitos de las dos pacientes. La investigación ulterior demostró que la metahemoglobina era producida por la alteración de la molécula de Hemoglobina. Los métodos empleados para llegar a esta conclusión se detallan a continuación:

A) Determinación espectrofotométrica de la metahemoglobina

Se utilizó el método descrito por O'Brien e Ibbott⁶, y luego el procedimiento de Dubowsky⁷, que se basan en la propiedad que tienen los compuestos de la Hemoglobina al ser sometidos a la espectroscopia. La metahemoglobina exhibe una banda de absorción característica a 635 mμ, cuando está disuelta en ácido diluido, la cual desaparece al agregar cianuro de sodio a la solución²³. En los dos pacientes analizados se encontró una proporción de 33 y 35% de metahemoglobina. Cifras semejantes fueron obtenidas cuando se utilizó también la técnica de Evelyn y Malloy⁸.

B) Estudios espectroscópicos

El análisis espectroscópico se llevó a cabo en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina. El hemolizado obtenido por el procedimiento anteriormente relatado se diluyó convenientemente en fosfato buffer M/10, con el fin de realizar los estudios espectrales correspondientes a la mezcla de oxí y metahemoglobina.

La densidad óptica de los compuestos se midió en un espectrofotómetro Beckman, modelo DU, usando celdas de cuarzo de 1 cm de anchura.

Para el análisis espectroscópico de la ferrihemoglobina, se tomaron 3 ml de hemolizado no tratado, a los cuales se agregó 1.5 ml de ferricianuro de potasio al 5%. Después de centrifugación a 10.000 r.p.m. y de diluir convenientemente con fosfato buffer M/10, se hizo análisis espectral entre 450 y 650 mμ.

Finalmente para obtener la cianometahemoglobina, se tomaron 2.6 ml del hemolizado oxidado (ferrihemoglobina) y se agregaron 0.05 ml de cianuro de

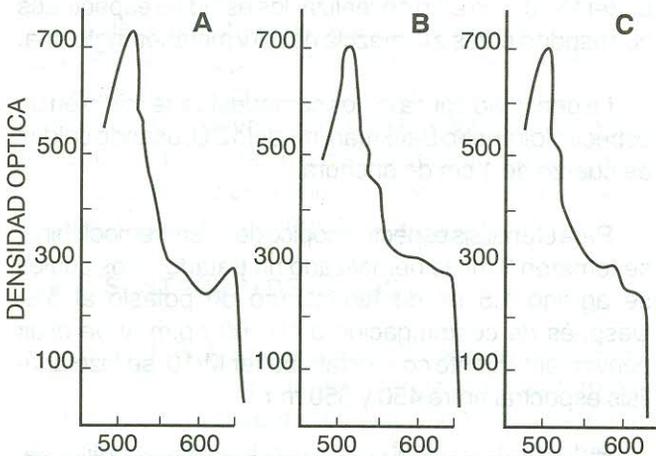
potasio al 5%. La conversión de los derivados de la Hemoglobina se comprobó por el cambio en la densidad óptica a 580 mu. Cuando la reacción llegó al punto final se hizo un trazado del espectro de los valores obtenidos entre 450 y 650 mu. Los resultados de los análisis espectroscópicos se encuentran en las gráficas 1 y 2.

Se verificó también un análisis espectroscópico de hemoglobinas A y M, en forma de oxihemoglobina, las cuales se obtuvieron por separación electroforética en gel de agar.

C) Estudios electroforéticos

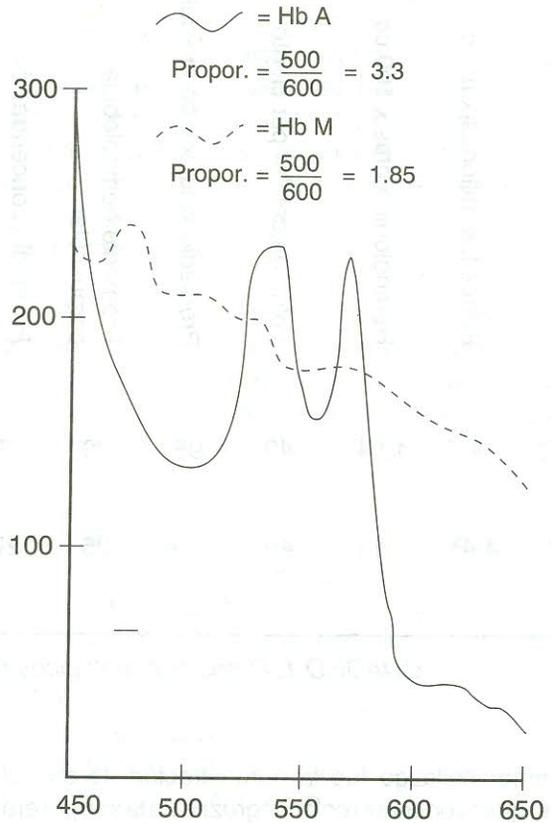
La electroforesis puso de presente que la meta-hemoglobinemia exhibida por los dos pacientes era causada por una Hemoglobina anormal, la Hemoglobina M. Las soluciones de Hemoglobina pura fueron obtenidas de muestras de sangre fresca, mediante hemólisis de eritrocitos lavados tres veces. La extracción final se hizo con ayuda del cloroformo, y esta solución se utilizó para todos los análisis electroforéticos y espectroscópicos.

Los métodos para la electroforesis fueron los siguientes: 1) Electroforesis en papel con buffer barbital a pH 8.6⁹; 2) Electroforesis en agar a pH 8.6, según Yakulis¹⁰; con buffer tris-EDTA-borato a pH 8.8¹¹; con buffer tris-EDTA-borato a pH 6.5; con buffer de fosfatos a pH 7.1¹; con buffer Tris-EDTA borato a pH 7.1, según Heller y col.¹². 3) Electroforesis en bloque de almidón con buffer de fosfatos a pH 7.1, según Gerald¹.



GRAFICA 1. Curvas espectrofotométricas de ferrihemoglobina. A) Adulto normal con sus dos inflexiones a 500 y 630 mu. B) y C) Curvas de las dos personas con cianosis. Nótese la desaparición del pico a 630 mu y la aparición de dos pequeñas inflexiones en 580 y 625 mu.

**OXIHEMOGLOBINAS A y M (PROPOSITO)
DESPUES DE SEPARACION ELECTROFORETICA**



GRAFICA 2. Curvas espectrofotométricas de la Hemoglobina A y la Hemoglobina M, separadas por electroforesis. Nótese la pérdida de los dos picos normales de la Hemoglobina y la aparición de una nueva curva con inflexiones menores que se prolongan hasta 625 mu.

Las técnicas electroforéticas fueron utilizadas sobre el hemolizado no tratado, el cual contenía una mezcla de oxi y metahemoglobina; sobre el hemolizado oxidado, esto es, después de tratamiento con ferricianuro de potasio; y finalmente, sobre el hemolizado sometido previamente a tratamiento con cianuro de sodio neutralizado.

Los resultados de estos estudios (Figura N° 1), demostraron la presencia de una Hemoglobina M., como factor causal de la metahemoglobinemia.

D) Estudios especiales

La Hemoglobina obtenida de los pacientes fue sometida a la prueba de la desnaturalización al álcali, según la técnica de Singer y col.², para obtener el grado de

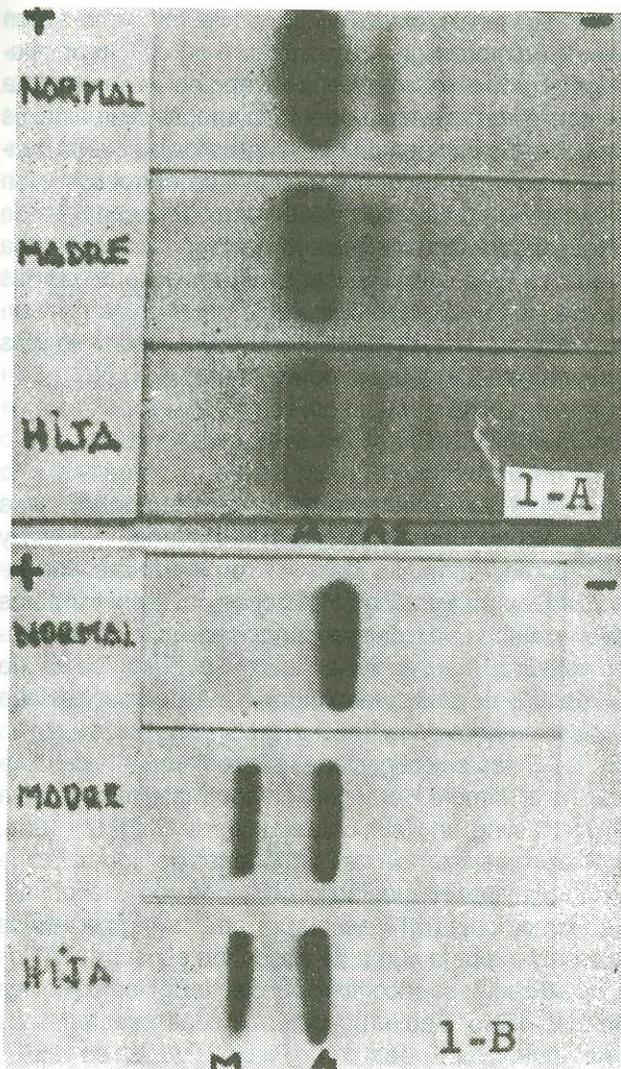


FIGURA 1. A) Electroforesis en gel de agar con buffer Tris-EDTA-Borato a pH 8.8. No se observa separación de ninguna hemoglobina anormal en ninguno de los pacientes. B) Electroforesis en gel de agar buffer Tris-EDTA-Borato a pH 7.1. Nótese la separación de un componente hemoglobínico anormal en las dos pacientes. (Hemoglobina M).

desnaturalización en un minuto. La actividad de la Glucosa-6 fosfato-dehidrogenasa se midió por el método de Zinham, Lenhard y Childs¹³, modificado por O'Brien⁶. Los resultados fueron normales en ambos pacientes; otros estudios hematológicos están compendiados en el Cuadro N° 1.

Una muestra de sangre de ambas pacientes fue enviada al Dr. Park S. Gerald, en Boston, Massachusetts, para estudio detallado de la molécula de Hemoglobina. Según la información que tenemos, hasta el presente se ha confirmado la presencia de la Hemoglobina M, en

ambos pacientes y se ha puesto en evidencia que el defecto radica en las cadenas alfa de la molécula. Investigaciones más detalladas se están llevando a cabo en el presente.

E) Estudios genéticos

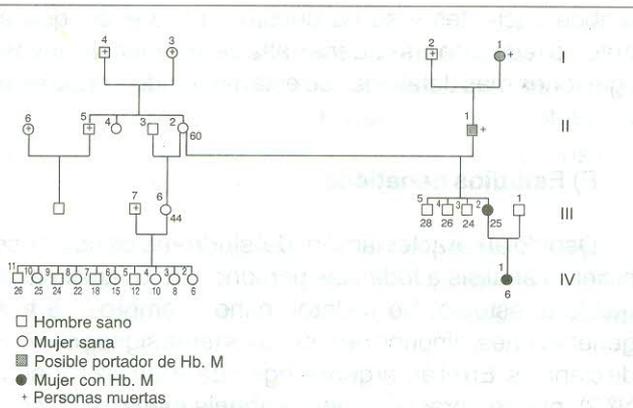
Debido al carácter familiar del síndrome cianótico, se hicieron análisis a todas las personas de la familia asequible al estudio. Se hallaron ocho miembros de tres generaciones, ninguno de los cuales tenía signos clínicos de cianosis. En el árbol genealógico de la familia (Cuadro N° 2), puede apreciarse que la abuela materna¹¹⁻², contrajo matrimonio en dos oportunidades. En ninguna de las personas descendientes del primer matrimonio fue posible hallar signos clínicos de cianosis. La mencionada abuela materna no poseía en su sangre ningún pigmento anormal. Se pudo establecer claramente que la madre del segundo esposo de la abuela (bisabuela materna de la paciente N° 2), era conocida de toda la familia por el color especial de la piel, la cual era de tinte oscuro, amoratado, permanente.

La observación anterior sugiere que el gen anormal se transmitió desde I-1, a través de II-1, para hacerse efectivo en III-2 y IV-1; sin embargo, esta hipótesis no fue posible confirmarla debido a que el abuelo II-1 y la bisabuela I-1 ya habían fallecido. La falta de cianosis en el abuelo II-1, puede explicarse si pensamos que ella pudo existir en realidad pero ser muy poco aparente debido a las características étnicas negroides del sujeto. Una posibilidad adicional podría ser que la Hemoglobina de tipo M, hubiese existido en una proporción menor del 15%, caso en el cual la cianosis clínica no se haría aparente¹⁴.

RESULTADOS

La investigación inicial demostró que en los dos casos N° 1 y 2, existía un pigmento anormal en proporciones de 35 y 33%, respectivamente. Los estudios electroforéticos y espectroscópicos (Figura 1), demostraron que el pigmento anormal era una Hemoglobina M, afirmación que se basó en la siguiente evidencia:

1. No se obtuvo separación electroforética a pH 3.6 y 8.8, utilizando papel, bloques de almidón, gel de agar o buffers de barbital y Tris-EDTA-borato. Esta característica ha sido descrita para la mayoría de las hemoglobinas M^{5,11}.
2. La Hemoglobina anormal se separó fácilmente de la Hemoglobina A, cuando se utilizó buffer de fosfatos y



CUADRO 2. Arbol genealógico de la familia V.

buffer de Tris-EDTA borato a pH 7.1, de acuerdo con las técnicas descritas por Gerald^{1, 5, 10}.

3. La separación electroforética fue más completa cuando el hemolizado se transformó de la forma oxidada a la forma metahemoglobina, con la ayuda del ferricianuro de potasio: el desplazamiento de la banda de Hemoglobina M, desapareció cuando el hemolizado fue convertido a cianometahemoglobina. Este fenómeno es una característica típica de las hemoglobinas M, según las investigaciones de Gerald^{3, 4, 5}, la cual tiene una explicación molecular en las diferencias de carga positiva que adquieren con el tratamiento los pigmentos de tipo A y de tipo M.

4. Los estudios espectroscópicos revelaron una elevación de la densidad óptica del hemolizado no tratado a 630 mμ, con alteración de la proporción normal existente entre las densidades ópticas a 500 y 600 mμ. Estos fenómenos espectroscópicos sólo se explican por la presencia de metahemoglobina.

Finalmente, el estudio espectroscópico de las bandas correspondientes a la Hemoglobina A y a la Hemoglobina M después de la separación electroforética, demostró que la segunda variedad del pigmento poseía un espectro diferente a la de Hemoglobina A.

Por todo lo anterior, consideramos que las dos pacientes tenían Hemoglobina M en su sangre. No nos ha sido posible determinar cuál de las diferentes variantes de Hemoglobina M es la responsable del síndrome clínico en los casos descritos. Estudios que están en curso podrán demostrar si este pigmento corresponde a una variedad ya descrita en la literatura o si se trata de una nueva variedad de Hemoglobina M. Los estudios hematológicos

realizados en la madre y en la hija no demostraron alteración morfológica o cuantitativa que pudieran relacionarse con el hallazgo de la Hemoglobina anormal. La anemia discreta encontrada en la sangre de la niña, es atribuible a la uncinariasis. En ninguna de las dos pacientes se halló un recuento elevado de eritrocitos o un aumento en la cantidad de Hemoglobina como es de común ocurrencia en los síndromes cianóticos debidos a la anoxia. Este último hallazgo está de acuerdo con las descripciones de varios autores^{3, 11}, que no han encontrado alteraciones apreciables de las cifras hematológicas en la enfermedad por Hemoglobina M.

COMENTARIOS

El carácter hereditario de la metahemoglobinemia congénita se conoce desde 1948, cuando Horlein y Weber, de Alemania, describieron en forma pormenorizada una alteración de la Hemoglobina en miembros de una familia que sufría de cianosis hereditaria. Mediante estudios de fraccionamiento de la molécula de Hemoglobina, ellos determinaron que la anomalía estaba exclusivamente en la fracción globina no en la fracción heme¹. Estas investigaciones precedieron a la descripción de la primera Hemoglobina anormal (Hemoglobina S) por Pauling, en 1949. Los estudios de Gerald en 1958, probaron la existencia de 2 variedades de Hemoglobina M: Una llamada Hemoglobina M Boston y otra denominada Hemoglobina M Saskatoon; ambos pigmentos se diferencian por la curva de absorción espectral. En los años siguientes se encontraron una serie de Hemoglobinas "tipo M", diferenciables por determinadas características físico-químicas. Fue así como Pisciotto y cols., en 1959¹⁵, encontraron la Hemoglobina M Milwaukee, y Betke y cols., describieron las características de la Hemoglobina M Leipzig¹⁶. Por su parte, en el Japón, Shibata y cols.¹⁷, demostraron que la llamada "Nigremia hereditaria japonesa", era debida a una variante de la Hemoglobina M, denominada Hemoglobina M Iwate. Ultimamente se han hallado otras nuevas variantes: La Hemoglobina M Chicago, descrita por Josephson y cols.¹⁰ y la Hemoglobina M Kankakee, informada por Heller y cols.¹¹. Hasta 1959, en la literatura médica, sólo se habían informado aproximadamente 100 casos de metahemoglobinemia hereditaria¹⁵.

La Hemoglobina M produce un síndrome cianótico, que se transmite como un carácter mendeliano dominante, el cual ha recibido el nombre de "Enfermedad por Hemoglobina M". El síntoma principal de la enfermedad es la cianosis de tipo congénito, sin variaciones apreciables en el curso de la vida; esta anomalía sanguínea no produce un síndrome hemolítico como acontece en otras

hemoglobinopatías ni policitémico, como sucede en otros síndromes cianóticos. La mayoría de las veces el individuo tiene un desarrollo pondo-estatural normal y llega a la vida adulta sin mayores molestias en sus actividades escolares, deportivas o laborales, es decir, que puede desarrollar una vida activa prácticamente normal. El promedio de vida de estos pacientes tampoco es más corto que el de la población general. Las dos causas más frecuentes de cianosis congénita son: La "Enfermedad por Hemoglobina M", a la cual nos hemos venido refiriendo en los párrafos anteriores y la deficiencia de metahemoglobinoreductasa o diaforasa, una enzima del eritrocito que mantiene la Hemoglobina en forma reducida. La diferenciación entre los dos síndromes se hace desde el punto de vista clínico, 1) por la forma como se transmiten genéticamente: en el primero, la transmisión es de tipo mendeliano dominante, mientras que en el segundo es de tipo recesivo, 2) por la edad en que se presenta: la enfermedad por Hemoglobina M se encuentra en todas las edades, en tanto que la deficiencia de diaforasa sólo se ve en niños¹⁸ y en ciertos grupos étnicos. Es interesante destacar que la deficiencia de DPNH-diaforasa, ha sido hallada con mayor frecuencia en esquimales, indios atabasco¹⁹, y en griegos²⁰. La au-

sencia de anomalías cardiopulmonares, es un hallazgo de primera importancia en el diagnóstico diferencial entre las dos entidades citadas anteriormente y la cianosis secundaria a trastornos cardiopulmonares que reducen la oxigenación.

Desde el punto de vista del laboratorio el diagnóstico diferencial se hace por la demostración de la Hemoglobina anormal o por el hallazgo de una marcada deficiencia de metahemoglobinoreductasa. Hasta el presente no han sido descritos síndromes causados por ambos defectos a la vez.

Cuando existe un defecto enzimático, la presencia de gran cantidad de metahemoglobina circulante resulta de la imposibilidad de mantener la molécula de Hemoglobina en estado reducido. En los casos que venimos tratando, de anomalía por Hemoglobina M, la alteración es debida a un defecto de sustitución en la cadena de aminoácidos de la fracción globina; ésta, quedaría situada en las proximidades del grupo "heme", lo cual provoca la formación del llamado "complejo interno". Químicamente la formación de éste se debería a que el aminoácido anormal tiene un grupo lateral activo que sería capaz de unirse

Hemoglobina	Curva espectroscópica máx. en milimicrones (ferri-ácida)	Color de la banda	Reacción al cianuro	Anomalía de las cadenas
A	502.632	Pardo	Normal	
M Boston	495.602	Gris	Anormal	Péptido 20 alfa (tir. por his.)
M Saskatoon	492.602	Verde	Normal	Péptido 20 beta (tir. por his.)
M Milwaukee	500.622	Gris verdoso	Normal	Péptido 6 beta (glu. por val.)
M Leipzig	500.540.602	Gris verdoso	Anormal	? ?
M Chicago	495.598	Gris verdoso	Anormal	Anomalía alfa
M Iwate	490.540.610 (*)	Verde pardo	-	Péptido 3 alfa (tir. por ?)
M Kankakee	490.580.610	-	Normal	Péptidos 3 alfa y 23 alfa
M Medellín (?)	498.580.625 (*)	-	Normal	? ?

(*) No hay picos, sino inflexiones.

CUADRO 3. Principales características de las hemoglobinas M (Tomado de Gerald, P.S., (1958), *Blood*; 13: 936 y adicionado con los datos obtenidos por nosotros).

al hierro para formar un compuesto trivialmente estable, incapaz de ser modificado por los mecanismos reductores normales del eritrocito (sistema DPNH-Diaforasa) que mantienen la molécula de hierro en estado ferroso⁵.

Desde el punto de vista geográfico y etnológico, la Hemoglobina M, tiene amplia distribución, siendo notorio que las 17 variantes, tres de ellas (las hemoglobinas M Boston, Leipzig y Kankankee), se hayan encontrado en individuos originarios de Alemania. La variante Saskatoon se encontró en el Canadá⁵ y en una familia griega²⁰, mientras que la Milwaukee fue descrita en un individuo de origen italiano. De las restantes, la Hemoglobina M Chicago se encontró en un paciente norteamericano¹⁰ y por último, en el Japón, se han reconocido las hemoglobinas M Iwate y Hemoglobina M Ube¹⁷.

Es importante destacar que nuestros pacientes pertenecen a la raza negra, ya que en ésta no es frecuente la presencia de Hemoglobina M; además, en los países latinoamericanos la Hemoglobina M es prácticamente desconocida y hasta donde nosotros hemos podido investigar bibliográficamente, no hay ningún relato de tal hemoglobina en esta área²¹.

Aunque se admite que la hemoglobina no acarrea trastornos hemolíticos ni policitémicos, se han descrito ocasionalmente, tales complicaciones. En un paciente con Hemoglobina M Chicago, se observó una ligera hemólisis¹⁰; y una policitemia moderada se encontró en un paciente con Hemoglobina M Kankankee¹¹.

Todos los casos encontrados con Hemoglobina M, representan formas heterocigotes de la Hemoglobina anormal y parece que la forma homocigote no es compatible con la vida ya que la supresión del transporte de oxígeno sería letal¹¹.

Por lo general, en los pacientes que tienen Hemoglobina M, la proporción de esta hemoglobina fluctúa entre el 15 y 30%¹⁴. Los pacientes observados por nosotros representan casos con niveles bastante elevados, lo cual está de acuerdo con los signos de cianosis tan marcada y los trastornos funcionales observados en ellos.

Las desviaciones espectroscópicas en el patrón de la Hemoglobina M, son provocadas por una relación anormal de la relación Hemoglobina. En cambio, la anomalía electroforética del mismo pigmento, depende de la sustitución de algunos aminoácidos de la cadena, por otros que tienen cargas eléctricas diferentes. Desde los estudios de Gerald, con la Hemoglobina M, se sabe que

la forma oxidada del hemolizado (ferricianuro), tiene una carga eléctrica diferencial mayor que la Hemoglobina reducida. Esta propiedad se utiliza para lograr una separación electroforética más clara. También Josephson y cols., han probado que la técnica de electroforesis en gel de agar sirve para obtener una separación neta entre la Hemoglobina A y la Hemoglobina M Chicago, Iwate y Kankankee¹¹. Betke y cols., por su parte, han demostrado que existen diferentes variantes de la Hemoglobina M, dependientes de la manera como se incorpora el cianuro a la molécula de la Hemoglobina oxidada. Utilizando este fenómeno, es posible detectar la Hemoglobina M Boston, que reacciona lenta e incompletamente y las hemoglobinas M Chicago y Leipzig que reaccionan lenta, pero completamente, de otras de variedades de Hemoglobina M (Milwaukee y Saskatoon), que reaccionan como la Hemoglobina A¹⁶. Un resumen de las propiedades físico-químicas, espectroscópicas y electroforéticas de las principales hemoglobinas M, se presenta en el Cuadro N° 3.

Por último, se han descrito algunos casos de cianosis hereditaria en la literatura, en los cuales el defecto era producido por una deficiencia congénita en la síntesis del glutatión intra-eritrocítico²².

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Gerald, PS.** The electrophoretic and spectroscopy characterization of hemoglobin M. *Blood*, 13: 936, 1958.
2. **Singer, K.** Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobin. *Am. J. Med.* 18: 633, 1955.
3. **Hörlein, H. und Weber, A.** Ueber chrosniche familiare Methamoglobinamie und eine neue modification des Methamoglobin. *Deutsche Med. Wchnschr.* 73: 476, 1948.
4. **Gerald, PS., Coock, CD. and Diamond, K.** Hemoglobin M. *Science* 126: 300, 1957.
5. **Gerald, PS. and Efrom, ML.** Chemical studies of several varieties of hemoglobin M. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 47: 1758, 1961.
6. **O'Brien, D. and Ibbot, FA.** A laboratory manual of micro and ultra micro biochemical techniques, 3ª Ed., Harper and Row Publishers. New York, 1961.
7. **Dubowsky, KM.** Measurements of hemoglobin derivatives, in *Hemoglobin, its precursors and Metabolites*, Sunderman and Sunderman Ed. J.B. Lipincott Co. pp. 50-58, Philadelphia, 1964.

8. **Evelyn**, KA. and **Mallory** HTJ. Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood. *J. Bio. Chem.* 126, 655, 1938.
9. **Chernoff**, AL. Human hemoglobin in health and disease. *New England J. Med.* 253, 322, 1951.
10. **Yakulis**, V., **Hellar** P., **Josephson** A. and **Singer**, L. Rapid demonstration of hemoglobin A2 by means of agar gel electrophoresis. *Am. J. Clin. Path.* 34, 28, 1962.
11. **Josephson**, AM., **Wernstein**, HA., **Yakulis**, BS., **Singer**, L. and **Heller**, PA. New variant of hemoglobin M. disease: Hemoglobin M Chicago. *J. Lab. Clin. Med.* 59: 918, 1962.
12. **Heller**, P., **Wenstein**, HA., **Yakulis**, JV. and I. **Rosenthal**. Hemoglobin M Kankanee, a new variant of hemoglobin M. *Blood* 20: 287, 1962.
13. **Zinham**, WH., **Lenhard**, RE. and **Child**, B. A deficiency of G6PD activity in erythrocytes from patients with favism. *Bull. John Hopkins Hosp.* 102: 169, 1958.
14. **Smith**, CH. Blood diseases of infancy and childhood. CV. Mosby, St. Louis, 1960.
15. **Betke**, K., **Groschner**, E. and **Bock**, K. Properties of a further variant of hemoglobin. *Nature.* 188: 864, 1960.
16. **Shibata**, F., **Tamura**, A., **Iuchi**, I. and **Takahoshi**, H. Hemoglobin M: demonstration of a new abnormal hemoglobin and hereditary nigremia. *Acta Hasmat. Jap.* 23: 96, 1960.
17. **Harrison**, TR. Principles of internal medicine 4th. Ed. pág. 1311, McGraw-Hill Book Co. New York, 1962.
18. **Scott**, EM. and **Hoskins**, DD. Hereditary Methemoglobinemia in Alaskan eskimos and indians. *Blood*, 13: 759, 1958.
19. **Papaspirou-Zona**, AV., **Gerald**, PS., **Scott**, EM. Hereditary methemoglobinemia in Greece *Blood*, 25: 375, 1965.
20. **Arends**, T. Comunicación personal, 1966.
21. **Townes**, PL. and **Morrison**, M. Investigation of the defect in a variant of hereditary methemoglobinemia. *Blood*, 19: 60, 1962.
22. **Finch**, CA. Methemoglobinemia and sulphemoglobinemia. *New England. J. Med.* 42: 582, 1951.

Hemoglobina México en una familia colombiana

Alberto Echavarría R. *
Consuelo Molina V. **
Gloria Zúñiga C. ***

RESUMEN

Se presentan los estudios hematológicos, genéticos y electroforéticos de una familia colombiana de raza mestiza, en la cual se descubrió que cinco de doce personas eran portadoras de la Hemoglobina México. Ninguna de las personas que tenían el defecto hemoglobínico presentaban enfermedad clínica ni alteraciones en los datos hematológicos.

La concentración de la hemoglobina anormal varió entre 13,5% y 31% del total. Se hacen algunas consideraciones bibliográficas y antropológicas y se considera la posibilidad de que esta familia colombiana represente una mutación independiente.

En 1963, Lisker, Ruiz y Loria describieron por primera vez una nueva Hemoglobina anormal, en una familia mexicana indígena de la tribu Nahua, motivo por el cual recibió el nombre de Hemoglobina México¹. Cuatro años después, un segundo hallazgo de la misma Hemoglobina fue descrito por LISKER, ZARATE y LORIA en un individuo indígena de la tribu Mazateco². Hasta ese momento la Hemoglobina México era una anomalía exclusiva de las razas indias de la meseta central mexicana. Sin embargo, dos publicaciones posteriores pusieron de manifiesto la misma alteración molecular en individuos del norte de

SUMMARY

Hematologic, genetic and electrophoretic studies of a mestizo colombian family carrying the abnormal hemoglobin Mexico are presented in this paper.

Five out of twelve persons in the family were carriers of the defect; no clinical or hematologic alterations could be detected in the affected persons. The levels of the abnormal hemoglobin ranged from 13.5% to 31%.

It is considered that the abnormality found in this colombian family is a independent mutation not related to the mexican or the north african groups of persons previously reported with the same defect.

Africa³ y de Cerdeña⁴.

La Hemoglobina anormal tiene una mayor movilidad electroforética que la Hemoglobina A, normal del adulto, a pH 8,6. Se sitúa en la misma posición de las hemoglobinas J y no produce ninguna enfermedad clínica ni trastornos hematológicos, es decir, que se manifiesta como un rasgo heterocigote asintomático. No se ha descrito en forma homocigote ni asociada a otra Hemoglobina anormal o a talasemia.

El objeto de esta publicación es presentar un nuevo hallazgo de la Hemoglobina México en una familia colombiana mestiza sin antecedentes de inmigración en varias generaciones.

* Profesor agregado. Jefe del Servicio de Hematología Infantil.
** Instructora de Hematología.
*** Técnica de Laboratorio.

MATERIAL Y METODOS

Se emplearon las técnicas electroforéticas usuales para la separación de las hemoglobinas. Inicialmente empleamos la electroforesis en gel de agar a pH 8,8 según técnica descrita por los autores⁵, con lo cual demostramos la existencia de una banda anormal de emigración "rápida". Los estudios de la familia fueron luego verificados mediante la técnica del gel de almidón de Smithies⁶ con ligeras modificaciones. La coloración del gel se hizo con benzidina y agua oxigenada, con el fin de evitar artefactos debidos a proteínas no hemoglobínicas. La estimación de la Hemoglobina fetal se hizo por el método de Singer⁷. Los recuentos eritrocíticos, la estimación de la Hemoglobina, recuento de reticulocitos y fragilidad osmótica se hicieron por técnicas convencionales descritas anteriormente⁸.

El caso propósito fue encontrado durante una investigación en adultos sanos, asistentes al Hospital Infantil de Medellín (Colombia), cuyo fin era establecer la prevalencia de hemoglobinas anormales en la población general del departamento de Antioquia. El caso propósito era una mujer de 21 años de edad, de biotipo indígena negroide, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de anemia hemolítica. El examen físico no reveló enfermedad hematológica o constitucional.

Los estudios familiares demostraron que la línea materna, proveniente del occidente del departamento de Antioquia, no presentaba la anomalía en ninguna de las personas estudiadas. En cambio la línea paterna, originaria del departamento del Valle, era la que portaba la anomalía genética, ya que se encontró en el padre y el abuelo de la propósito (Figura N° 1). Asimismo la Hemoglobina anormal se encontró en dos de los once hermanos de la paciente.

Se estudiaron doce miembros de la familia y en ninguno de ellos se encontró enfermedad hematológica sintomática. Los análisis de sangre no demostraron tampoco ninguna alteración de importancia, como se ve en el Cuadro 1, excepto una policitemia en el padre, explicable por enfisema pulmonar crónico. Los análisis electroforéticos pusieron de presente la Hemoglobina anormal en cinco de las doce personas estudiadas, como se puede ver en la Figura N° 2.

COMENTARIOS

La Hemoglobina México es un pigmento de propiedades electroforéticas anormales. A pH 8,8, emigra con mayor rapidez que la Hemoglobina A normal del adulto,

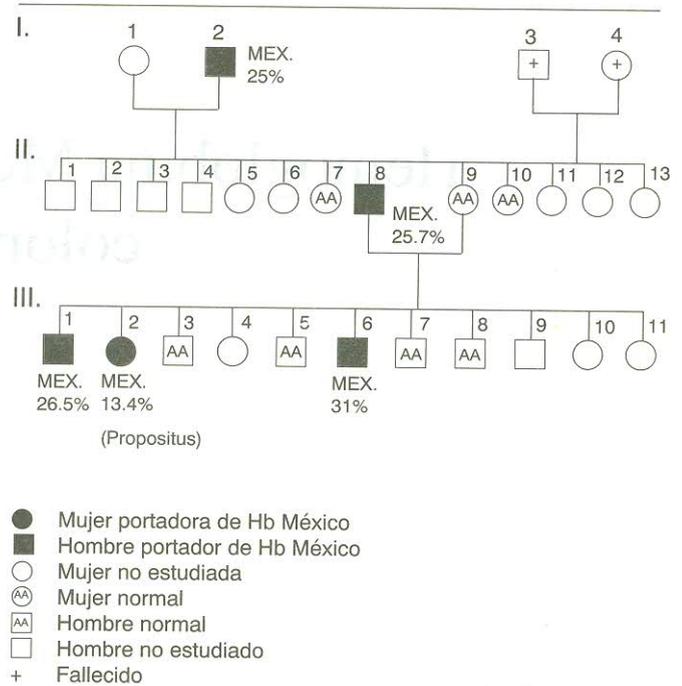


FIGURA 1. Árbol genealógico de la familia Z.

situándose en la zona característica de las hemoglobinas J, inmediatamente por detrás de las hemoglobinas H e I. Por esta razón el estudio electroforético solo no permite diferenciarla, y es necesario hacer un estudio de la constitución de los aminoácidos de las cadenas de la globina para identificarla plenamente. En nuestro caso se obtuvieron dos muestras de sangre de dos personas de la familia afectada y se enviaron al Departamento de Bioquímica de la Universidad de Portland, Oregón (USA). Se encontró que la anomalía era debida a una sustitución de la glutamina por el ácido glutámico en el péptido 54 de la cadena alfa⁹. Esta anomalía caracteriza la Hemoglobina México según lo demostrado por JONES y colaboradores¹⁰.

La Hemoglobina México es una de las llamadas "silenciosas", es decir, que no tiene ninguna expresividad clínica. Los portadores son individuos clínicamente sanos y los estudios hematológicos no revelan ninguna alteración eritrocítica ni anomalías en las cifras del hemograma, ni en los niveles de la Hemoglobina A₂ o fetal¹.

Hasta el presente la Hemoglobina México sólo ha sido encontrada en forma heterocigote. Se ignoran las manifestaciones que pueda desencadenar en forma de dobles heterocigotes con otras hemoglobinas anormales, con talasemia o en forma homocigótica.

Paciente	Edad-años	Eritrocitos	Hematocrito	Hemoglobina	PVC	PCHC	PHC	Reticulocitos	Hemoglobina fetal	Hemoglobina A ₂	Hemoglobina México
I - 2	80	4.850	43	13,6	90	32	28,5	1,2	1,5	1,2	28,1
II - 7	-	4.900	43	13,7	28	32	28,5	0,5	0,5	2,5	-
II - 8	50	5.500	48	14,7	27	31	27	0,8	1,0	0,8	27,5
II - 9	-	4.200	36	11	87	31	26	1,5	1,0	0,9	-
II - 10	-	4.080	38	11,4	94	30	28	1,5	0,5	1,2	-
III - 1	23	5.100	45	14,2	89	31	28	0,5	0,9	0,8	26,5
III - 2	21	4.150	32	9,8	78	30,5	23,5	0,9	1,0	0,9	13,4
III - 3	19	4.200	38	11,5	92	30,5	27,5	1,8	0,5	1,2	-
III - 5	18	4.850	43	13,6	90	32	28,5	1,2	2,0	1,2	-
III - 6	16	4.200	37	11,7	89	32	28	1,0	0,5	0,8	31,0
III - 7	15	4.600	41	13,0	91	32	28,5	1,5	1,0	1,1	-
III - 8	12	4.200	37,5	12	91	32	29	1,2	1,0	1,2	-

CUADRO 1. Datos hematológicos de la familia con Hemoglobina México.

Aunque teóricamente una Hemoglobina anormal, en su forma heterocigótica, debe representar aproximadamente el 50% del total, la Hemoglobina México y otras hemoglobinas de cadenas alfa anormales nunca alcanzan valores tan altos. Su concentración aproximadamente es del 25%, según LISKER y colaboradores². La familia encontrada por nosotros corrobora estos hallazgos, ya que encontramos cifras máximas de 31% y mínimas de 26,5% en cuatro de los casos estudiados. El quinto individuo, que tenía valores más bajos, era el propositus, cuya cifra apenas alcanzó 13,5%, lo que puede explicarse por una anemia ferropriva concomitante. En efecto, LEHMAN¹ sostiene que las hemoglobinas de cadenas alfa anormales tienen menos tiempo de vida en relación con la Hemoglobina A, por lo cual se reduce el contenido proporcional de la Hemoglobina anormal. Además, este desbalance se acentúa en presencia de una deficiencia de hierro.

Hasta el presente existen en la literatura médica mundial siete publicaciones que informan sobre el hallazgo de casos de Hemoglobina México. Las cuatro primeras familias eran oriundas de los estados de Puebla y Oaxaca^{1,2,12}, en la región central de la meseta mexicana; todas eran de raza indígena Nahua o Mazateco, por lo cual se pensó inicialmente que esta variante hemoglobínica podría estar circunscrita a las razas indígenas mexicanas. Sin embargo, en 1966 y 1967 fueron hallados un árabe residente en Túnez³ y un ha-

bitante de Cerdeña⁴ que portaban la misma Hemoglobina anormal; en 1969 nosotros hicimos la comunicación preliminar¹³ de esta familia colombiana que hoy se publica en detalle. En las siete familias han sido encontrados veintidós individuos portadores de rasgo heterocigote entre cincuenta y siete familiares estudiados. Si consideramos que en tres de ellas no se estudió sino el caso propósito, puede notarse la alta prevalencia intrafamiliar de esta anomalía.

Existe un error en la bibliografía de la Hemoglobina México que merece corregirse: el artículo de LABIE y Rosa³ describe la alteración alfa 54 glutamina -----> glutámico, es decir, la Hemoglobina México y no la Hemoglobina J París. Esta segunda Hemoglobina encontrada por ROSA y colaboradores¹⁴ es una anomalía del péptido 12 en las cadenas alfa (ala.----> asp.); fue publicada a continuación del artículo que describe la Hemoglobina México.

Finalmente merece comentarse el aspecto antropológico de este hallazgo. La aparición de la misma alteración molecular en cuatro zonas geográficas diferentes hace pensar que la mutación responsable del defecto es de carácter independiente en cada uno de los grupos. Esta hipótesis se hace más posible si se considera que otras dos hemoglobinas J han sido encontradas aisladamente en población colombiana: la Hemoglobina J Baltimore¹³ y la Hemoglobina J Medellín¹⁵.

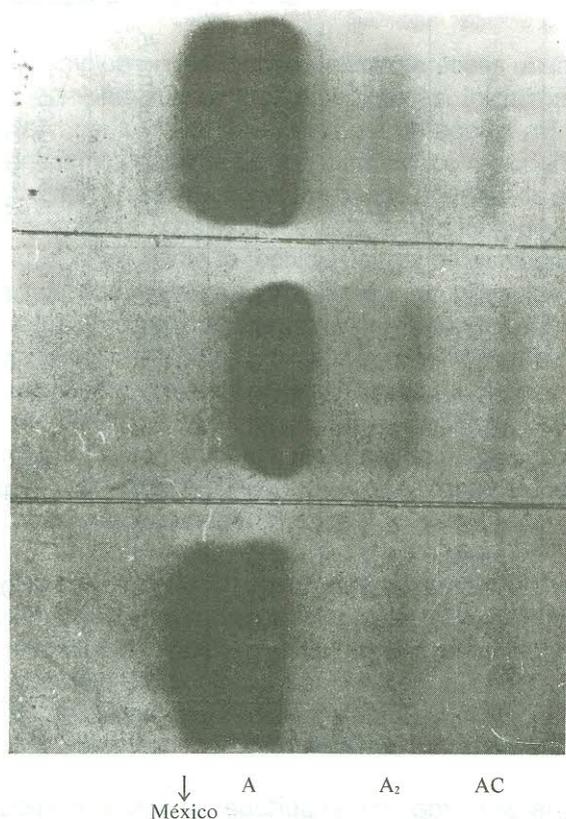


FIGURA 2. Electroforesis de la Hemoglobina México. Técnica de electroforesis en gel de agar con buffer tris-EDTA-borato a pH 8,8, coloreada con amido negro 10B. La notación AC significa la banda de anhidrasa carbónica B.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Lisker, R., Ruiz Reyes, G. y Loria, A.** Studies on several genetic Hematologic Characteristic of the Mexican Population. IV. The finding of a fast hemoglobin component (Hemoglobin Mexico) in an indian family. *Blood*. 22: 342, 1963.
2. **Lisker, R., Zárate, G. y Loria, A.** Studies on several genetic hematologic traits of mexicans. IX. Abnormal hemoglobins and G-6-P-D deficiency in several indians tribes. *Blood*. 27: 824, 1966.
3. **Labie, D. y Rosa, J.** Sur une nouvelle hemoglobine anormale: l'hemoglobine J (alfa 54 glutamineglutamique). *Nouv. Rev. Franç. Hematol.* 6: 423, 1966.
4. **Quattrin, N. y Ventruto, V.** Hemoglobin, Mexico in a Sardinian woman. *Helv. Med. Acta.* 33: 388, 1967.
5. **Echavarría, A. y Molina, C.** Un nuevo método de electroforesis en gel de agar para la separación de las hemoglobinas y en especial para la Hemoglobina A₂. *Antioquia Médica.* 13: 507, 1963.
6. **Smithies, O.** An improved procedure for starch gel electrophoresis. *Biochem. J.* 71: 585, 1959.
7. **Singer, K., Chernoff, Al. y Singer, L.** Studies on abnormal hemoglobins. *Blood*. 6: 413, 1951.
8. **Miale, JB.** Laboratory medicine Hematology. Third edition. The CV. Mosby Company, Saint Louis, 1967.
9. **Jones, RT.** Comunicación personal
10. **Jones, RT., Brimhall, B. y Lisker, R.** Chemical characterization of hemoglobin Mexico and hemoglobin Chiapas. *Biochim. Biophys. Acta.* 154: 488, 1968.
11. **Lehman, H. y Huntsman, R.** Mans's Hemoglobins. JB. Lippincott Co., Philadelphia, Montreal, 1966.
12. **Ruiz-Reyes, G.** Hemoglobinas anormales y talasemia en México. *Sangre.* 18: 333, 1973.
13. **Echavarría, A. y Molina, C.** Thalassemic syndromes and abnormal hemoglobins in Colombia. In: *Genetical, Functional and Physical studies of hemoglobins* (S. Karger, Basel, 1971), pág. 65.
14. **Rosa, J., Maleknia, N., Vergoz, D. y Dunet, R.** Une nouvelle hemoglobine anormale: l'hemoglobine J alfa Paris 12 ala-asp. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.* 6: 426, 1966.
15. **Restrepo, A.** Frequency and Distribution of Abnormal Hemoglobins and Thalassemia in Colombia, South America. In: *Genetical, Functional and Physical Studies of Hemoglobins*. (S. Karger, Basel, 1971), pág. 39.

Talasemia en Colombia

I. Introducción, metodología y presentación de los casos

RESUMEN

Se presentan 29 casos de talasemia en pacientes colombianos sin mezcla racial de inmigración durante tres generaciones, encontradas en un período de 8 años por los autores. Se hace un resumen de los métodos empleados para el diagnóstico y los criterios para clasificación.

Se separan seis diferentes síndromes talasémicos, a saber: talasemia mayor, talasemia intermedia, talasemia Hemoglobina S, talasemia-Hemoglobina C, alfa-talasemia y alfa-talasemia-Hemoglobina S. Se discuten las dificultades para el diagnóstico de la talasemia y los problemas locales que afectan adversamente los datos de laboratorio empleados para hacer el diagnóstico de la talasemia.

Se propone una división del estudio en 4 artículos que serán publicados posteriormente.

* Profesor Agregado, Jefe del Servicio de Hematología Infantil, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
** Instructora de Hematología, Servicio de Hematología Infantil, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

Alberto Echavarría R. *
Consuelo Molina MT. **

SUMMARY

A study on thalassemia in non-immigrant colombian people is presented. Twenty nine cases of thalassemia were found by authors in a period of 8 years. A summary of the methods and the diagnostic criteria used for classification, is presented.

Six different thalassemia syndromes were detected; thalassemia major, thalassemia intermedia, thalassemia + hemoglobin S, thalassemia + hemoglobin C, alfa-thalassemia and alfa-thalassemia + hemoglobin S.

A brief discussion on the complexity for the diagnosis of thalassemia is followed by some considerations on the environmental factors that affect adversely the laboratory data for the diagnosis of thalassemia in Colombia.

Four papers describing the finding of thalassemia cases found by the authors will be soon published.

La talasemia es una rara enfermedad hereditaria caracterizada por alteraciones morfológicas de los eritrocitos asociados con trastornos hemoglobínicos, que aparecen como consecuencia de un retardo en la síntesis de la globina. La enfermedad afecta especialmente a ciertos grupos étnicos y geográficos y su asociación con otros defectos hereditarios del eritrocito, tales como las hemoglobinas normales y los defectos enzimáticos, provoca la aparición de síndromes hemolíticos de difícil diagnóstico y cuya clasificación no ha sido aún completamente definida¹.

El gen talasémico, que originalmente se había considerado circunscrito a la zona mediterránea (Anemia Mediterránea) se ha encontrado diseminado recientemente por muchas áreas del globo, con carácter esporádico².

En Latinoamérica, la talasemia se ha encontrado principalmente como un gen de inmigración, en los países con población de origen mediterráneo como Argentina, Uruguay y Brasil, pero también se ha descrito esporádicamente en individuos autóctonos en varios países³. Sin embargo, un estudio sistemático sobre las características de los síntomas talasémicos de esta área geográfica, no ha sido presentado, con excepción del verificado por Went y Mc Ivér en Jamaica⁴.

En Colombia, la enfermedad fue prácticamente desconocida hacia 1960. Por esa época tuvimos nosotros la oportunidad de presentar una familia autóctona colombiana, que presentaba el gen talasémico en dos formas, homocigote y heterocigote⁵. La demostración de esta anomalía genética nos hizo suponer que podrían existir otros tipos de anemias hemolíticas producidas por el gen talasémico asociado a otras anomalías, tales como las hemoglobinas anormales, cuya alta incidencia en nuestra población, es un factor dependiente de la composición racial del país. Esta es una mezcla de 20% de blancos, 6% de negros, 2.2% de indios y 71.8% de individuos mestizos¹².

En un lapso de 8 años hemos encontrado 29 casos de talasemia clasificables en 6 diferentes síndromes, a saber: talasemia mayor, talasemia intermedia, talasemia-Hemoglobina S, talasemia Hemoglobina C. (dentro del grupo de las denominadas beta-talasemia) y por último alfa-talasemia y alfa-talasemia Hemoglobina S. El criterio diagnóstico empleado para diferenciar cada uno de estos síndromes será explicado posteriormente. Debido a la imposibilidad de presentar todo el material clínico hematológico de estos pacientes en un

solo artículo, hemos decidido dividir su estudio en 5 secciones, así:

II - Talasemia mayor.

III - Talasemia intermedia.

IV - Talasemia-Hemoglobina S.

V - Talasemia-Hemoglobina C.

VI - Alfa talasemia y alfa-talasemia-Hemoglobin S.

El objeto de esta publicación es presentar en conjunto las características clínicas, genéticas, hematológicas, radiológicas y electroforéticas de los diferentes síndromes observados en individuos originarios de Colombia, sin mezcla de inmigración. Finalmente, este estudio no pretende establecer la incidencia del gen talasémico en la población colombiana, por razones que serán consideradas posteriormente en la discusión general.

El material clínico comprende pacientes nativos colombianos en los cuales no había antecedentes de sangre inmigrante, por lo menos en 3 generaciones. Los pacientes provenían de cuatro fuentes principales: la primera, la más abundante, fue la consulta Externa del Hospital Infantil de Medellín, de donde fueron enviados todos los pacientes que llegaban con cuadros anémicos, para estudiarlos desde el punto de vista hematológico.

El segundo grupo, eran pacientes referidos al Laboratorio de Hematología, por presentar síndromes anémicos no bien clasificados o cuadros de anemia hemolítica encontrados en otros hospitales de la región. El tercer grupo, estaba formado por pacientes vistos en otras ciudades del país y referidos al Servicio Hematológico para investigación.

Los métodos hematológicos empleados para recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, recuento de reticulocitos, pruebas de Coombs, fragilidad osmótica, prueba del siclaje, son los métodos usuales descritos en otra parte⁶. La dosificación de la Hemoglobina fetal se hizo por la técnica de Singer y col.⁷ y los análisis electroforéticos según las técnicas ya descritas anteriormente⁸, utilizando gel de agar a pH 8.8. y 6.5. La electroforesis en bloque de almidón se hizo por la técnica de Gerald y Diamond⁹ y la electroforesis en gel de almidón fue hecha según la

técnica de Baur, en capa delgada, con pequeñas modificaciones. La distribución intra-eritrocítica de la Hemoglobina fetal se estudió por el método de Betke y col.¹⁰.

La mayoría de los casos se estudiaron junto con su familia, con el fin de observar la distribución hereditaria de los genes y sus manifestaciones clínicas y hematológicas. En resumen, cada paciente fue estudiado desde 5 puntos de vista diferentes, a saber: 1) Sintomatología clínica. 2) Anomalías radiológicas. 3) Alteraciones citológicas y hematológicas. 4) Alteraciones electroforéticas. 5) Cuadro genético y familiar.

Criterios diagnósticos

Para establecer con exactitud el diagnóstico de **talasemia menor** se consideran los siguientes parámetros: a) Aumento de la Hemoglobina A₂, como ha sido demostrado por Kunkell y Wallenius desde hace varios años⁹. b) Microcitosis, fluctuante entre **65 y 75 micrones cúbicos**, que ha sido encontrada casi constantemente en talasémicos heterocigotes⁴. c) Hiperresistencia osmótica de los eritrocitos que se encuentra en casi todos los casos de talasemia menor³. d) Morfología anormal de los eritrocitos, según lo ha descrito detalladamente Smith¹⁴. e) Disminución del promedio de Hemoglobina corpuscular según lo describe Hamond y Col.¹³ y en algunos casos aumento de Hemoglobina F. El nivel normal de hierro sérico, es muy útil en casos de diagnóstico diferencial con anemias de tipo **ferroprivo**⁴.

El criterio para establecer el diagnóstico de talasemia intermedia se basa en que los casos, clínicamente, no presentan la severidad de la forma de talasemia mayor, ni la falta de sintomatología de la talasemia menor, según lo ha definido claramente Pearson y col.¹⁵. Genéticamente son formas homocigotes de poca penetración genética, o formas heterocigotes de mayor expresividad clínica, o doble heterocigotes con otras variantes de talasemia, o dobles heterocigotes con hemoglobinas anormales¹⁶. Estas diferentes situaciones serán explicadas más detalladamente en el capítulo correspondiente, dedicado a este tema.

El criterio para el diagnóstico de talasemia mayor (talasemia homocigote), se basó en los siguientes hallazgos: 1) Sintomatología clínica de anemia severa, gran visceromegalia, deformidad cráneo-facial y evolución fatal en edad temprana, según la descripción clásica de Cooley¹⁷. 2) Alteraciones profundas de la forma y tamaño de los eritrocitos, acompañadas de

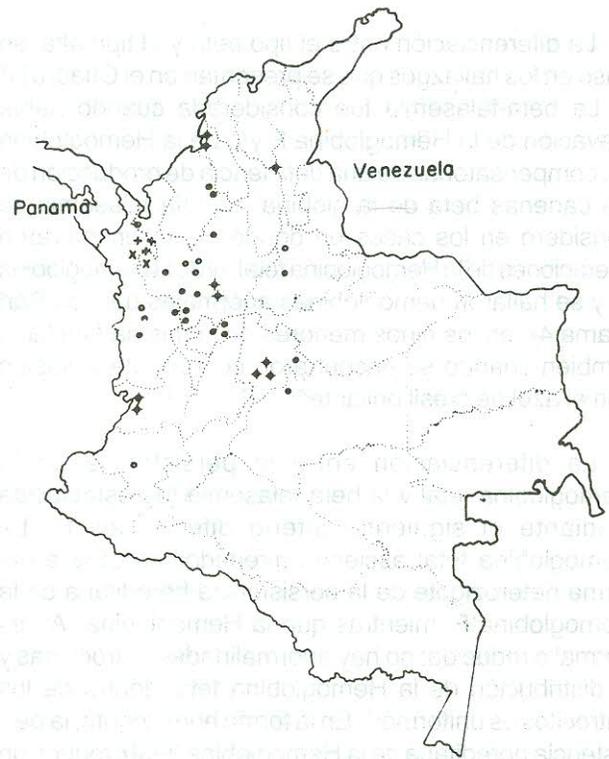


GRAFICO Nº 1.

- ◆ β Talasemia mayor
- * β Talasemia intermedia
- β Talasemia + Hb. S.
- ° β Talasemia + Hb. C.
- + α Talasemia + Hb. S.
- x α Talasemia + Hb. S.

Mapa territorial de Colombia. Las marcas corresponden a los sitios de origen de los casos de talasemia encontrados en el país. No parece existir predilección geográfica ya que el mayor número de casos corresponde también a las zonas más estudiadas.

numerosos eritroblastos circulantes, según las descripciones clínicas¹⁸. 3) Elevación de los niveles de Hemoglobina fetal por encima de una cifra arbitraria de 50%, de acuerdo con las consideraciones de Went y Mc Ivér⁴. 4) Cifras normales o ligeramente altas de Hemoglobina A²¹. 5) Anomalías óseas en el cráneo, huesos faciales, huesos largos y vértebras, según la descripción clásica de Cooley¹⁷. 6) Hallazgos familia-

res de gen talasémico heterocigotes en ambos padres o en hermanos.

La diferenciación entre el tipo beta y el tipo alfa, se basó en los hallazgos que se presentan en el Cuadro N^o 1. La beta-talasemia fue considerada cuando había elevación de la Hemoglobina F y/o de la Hemoglobina A₂, compensatorias de una deficiencia de producción de las cadenas beta de la globina. La alfa talasemia se consideró en los casos en donde no se encontraron alteraciones de la Hemoglobina fetal, ni de la Hemoglobina A₂ y se hallaron hemoglobinas anormales del tipo Bart (gama 4), en los niños menores de la misma familia, o también cuando se encontraron cuerpos de inclusión con el azul de cresil brillante²⁰.

La diferenciación entre la persistencia de la Hemoglobina fetal y la beta-talasemia fue establecida mediante el siguiente criterio diferencial: 1). La Hemoglobina fetal asciende alrededor de 25% en la forma heterocigote de la persistencia hereditaria de la Hemoglobina F, mientras que la Hemoglobina A₂ es normal o reducida; no hay anomalías eritrocíticas y la distribución de la Hemoglobina fetal dentro de los eritrocitos es uniforme²¹. En la forma homocigote, la persistencia hereditaria de la Hemoglobina fetal produce un ascenso de la Hemoglobina F hasta cifras cercanas a 100%, con ausencia total de Hemoglobina A y A₂, sin ninguna alteración citológica y distribución uniforme de la hemoglobina dentro de los eritrocitos¹⁹. Dobles heterocigotes para hemoglobinas anormales y persistencia hereditaria de F se reconocen de la siguiente manera: La Hemoglobina fetal alcanza cifras aproximadas de 30%, no hay Hemoglobina A, sino Hemoglobina anormal. La Hemoglobina A₂ es normal y la distribución eritrocítica de la Hemoglobina F es uniforme, mientras que el paciente no sufre anemia y muy ligera sintomatología²¹.

Resultados

Durante el período de 8 años a que se refiere este estudio, se encontraron 29 casos de talasemia, en pacientes colombianos sin mezcla racial de inmigración. Estos pacientes fueron clasificados en 6 diferentes síndromes de acuerdo con los criterios diagnósticos descritos anteriormente, a saber: Talasemia mayor, 6 casos; talasemia intermedia, 2 casos; talasemia-Hemoglobina S, 12 casos; talasemia-Hemoglobina C, 4 casos; alfatalasemia, 2 casos y alfa-talasemia-Hemoglobina S, 3 casos. La distribución geográfica de estos pacientes en el territorio colombiano puede verse en el Gráfico N^o 1, y puede apreciarse que no hay nin-

guna selectividad territorial ni racial dentro de la población colombiana. El mayor número de casos del Occidente del país, indica solamente una mayor proporción de individuos estudiados por los investigadores y no una incidencia mayor de talasemia.

Un compendio de todos los hallazgos más importantes de esta serie fue presentado al XII Congreso Internacional de Hematología reunido en New York en 1968¹¹, y al I Simposio Interamericano de Hemoglobinas anormales en 1969²⁷.

Discusión

El diagnóstico de la talasemia es un problema difícil, ya que no hay un solo dato clínico o de laboratorio que permita establecer la evidencia del gen talasémico. El criterio diagnóstico, según Gerald y Diamond, que consiste en la demostración de un aumento de la Hemoglobina A₂ en presencia de microcitos⁹ se observa en la mayoría de los talasémicos menores, pero se encuentra también en ciertos casos de anemia perniciosa no tratada, en hemoglobinopatía Zurich, y en presencia de Hemoglobina Takoma²². Por otro lado, pacientes con talasemia menor no presentan elevación de la Hemoglobina A₂, sino que muestran elevaciones de Hemoglobina fetal, por lo cual se han separado dos grupos, de acuerdo con Fessas: talasemia A₂ (con niveles mayores de 4.3% de A₂ y menores de 5.5% F) y talasemia F (con niveles de más de 8% de F y menores de 3.9% de Hemoglobina A₂)¹⁹. De acuerdo con la concepción anterior, las formas homocigóticas de la enfermedad, resultan de la unión de dos genes talasémicos iguales o de la interacción de dos genes talasémicos diferentes, como bien lo ha puesto de presente Fessas²³.

Todas estas consideraciones han hecho de la talasemia un tópico de complejidad creciente a medida que se tratan de agrupar y clasificar estos síndromes de acuerdo con los hallazgos genéticos, bioquímicos y hematológicos. En el momento presente, la nomenclatura existente parece ser inadecuada y es de esperarse un mejor conocimiento de la causa o causas determinantes de la enfermedad, para establecer una mejor separación de estos síndromes.

Es por lo tanto concebible que en nuestro país, el diagnóstico de la talasemia sea un problema circunscrito a los servicios de Hematología y que muchos casos hayan pasado sin ser reconocidos por muchos servicios hospitalarios que no tienen este recurso. Además las condiciones inherentes al medio en que vivimos, modifican los factores que se utilizan para diagnosticar la talasemia. Tal sucede con la anemia ferropriva que

	Beta - talasemia		Alfa - talasemia	
	Heterozigote	Homozigote	Heterozigote	Homozigote
Visceromegalias	Casi nunca	Prominente Hepato-espleno	No	Prominente en recién nacidos
Alteraciones óseas	No	Múltiples	No	No
Deformaciones eritrocíticas	Aniso-poikilo escasa	Aniso-poikilo micro Target. eritroblastos	Ligera aniso Poikilo leptocitos	Eritroblastosis. Leptocitos. Target. ciclaje positivo
Hemoglobina fetal	Elevada a veces 5-10%	Elevación de 50 a 90%	Normal o baja	Muy baja en cordón umbilical
Hemoglobina A ₂	Elevación de 3-10%	Elevación de 3-8%	Normal o baja	
Hemoglobina de Bart	No	No	Hasta 10% en infantes	Hasta 80% en mortinatos
Hemoglobina H	No	No	Hasta 40% a veces	Trazas en mortinatos
Alteración con hemoglobinas anormales	Aumenta Hb. anormal entre 60 y 90%		Disminuye Hb. anormal por debajo de 40%	
Cuerpo de inclusión en los eritrocitos	No	Con colorantes tipo May-Grumwald	Positivos con colorantes de azul de cresil brillante cuando hay Hemoglobina H	
Síndrome clínico	Casi siempre asintomático	Anemia hemolítica grave fatal	Casi siempre asintomática. Enfermedad por Hemoglobina H.	Anemia hemolítica en útero con muerte fetal

CUADRO 1. Diagnóstico diferencial entre beta y alta talasemia.

tiende a producir anomalías eritrocíticas a veces muy semejantes a la talasemia menor y cuyo diagnóstico diferencial solamente puede efectuarse mediante la dosificación del hierro sérico⁴. Una causa mayor de confusión producida por la anemia ferropénica y la uncinariasis, es la disminución de las cifras de Hemoglobina fetal y A₂²⁶ que podría hacer aparecer como normal a un individuo con rasgo talasémico.

Por el contrario, existe otra serie de condiciones frecuentes en nuestro medio, que pueden aumentar los niveles de la Hemoglobina A₂, haciendo aparecer un mayor porcentaje de individuos, como si fueran talasémicos, en un estudio indiscriminado. Esto sucede en casos de deficiencia de vitamina B₁₂ y posiblemente deficiencia de ácido fólico, situaciones en las cuales se pueden alterar no sólo cifras de la Hemoglobina A₂, sino

también el porcentaje de la Hemoglobina anormal en casos de hemoglobinopatías²⁴.

Asimismo, Arends ha demostrado un aumento de la Hemoglobina A₂ en pacientes que sufren de malaria en el período agudo o crónico de la enfermedad²⁵. También se ha observado que la fragilidad osmótica en individuos con anemia ferropénica, puede hacer falsos positivos para talasemia²⁶. Por otro lado, en la investigación de alfa-talasemia, la deficiencia de hierro puede producir una reducción en la formación de tetrámeros como la Hemoglobina H, hasta tal punto, que esta Hemoglobina anormal llega a desaparecer totalmente²⁶.

Por todo lo expuesto anteriormente consideramos que en el momento presente, la investigación de la incidencia real del gen talasémico en nuestra población, presenta tantas causas de error que cualquier resultado podría ser fácilmente objetable. Sin embargo, por el bajo número de casos vistos en este lapso de 8 años de observación, parece ser que el gen talasémico es esporádico en la población de Colombia.

El origen del gen talasémico colombiano puede considerarse proveniente de las razas que han formado nuestro conglomerado racial, especialmente la raza ibérica y la raza negra, ya que España² y la raza negra derivadas del Africa Occidental presentan el gen talasémico en forma esporádica^{4, 21}.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Weatherall, DJ.** The thalassemsias. *Seminars in Hematology* 4, 72, 1967.
2. **Chernoff, Al.** The distribution of the thalassemsia gene. *Blood* 14, 899, 1959.
3. **Arends, I.** Hemoglobinopathies, thalassemsia and G. 6 P. D. in Latin America and the West Indies. *New Zeland J. of Med.* 65, 412, 1966.
4. **Went, LN. and Mc Ivér, JE.** Thalassemsia in the West Indies. *Blood* 17, 166, 1961.
5. **Echavarría, A.** Talassemsia en una familia Antioqueña. *Antioquia Médica.* 11, 167, 1961.
6. **Jonxis, J. H. P. and Delafresnaye, JF.** (editors): *A laboratory Manual on Abnormal hemoglobins*, Springfield, Ill. 1959, Charles C. Thomas, Publisher.
7. **Singer, K., Chernoff, Al., and Singer, L.** Studies on abnormal Hemoglobins. *Blood* 6, 413, 1951.
8. **Echavarría, A., Molina, C.** Primeros estudios sobre una hemoglobina rápida en una familia colombiana. *Antioquia Médica* 14, 391, 1964.
9. **Gerald, PS., and Diamond, K.** The diagnosis of the thalassemsia trait by starch block electrophoresis of the hemoglobins. *Blood*, 13, 61, 1958.
10. **Betke, K. and Keilhauer, E.** Fetalen und Blubender Blutfarbstoff in Erythoziten und Erythroblasten von meschilchen Feten und Neugeborenen. *Blut*, 4, 241, 1959.
11. **Echavarría, A., Molina, C.** Thalassemsia in Colombia. Abstracts of the XII International Congress of Hematology, New York, 1968, pág. 58.
12. Plan de Erradicación de la Malaria. Servicio Nacional de Salud. Ministerio de Salud Pública. vol. 1, 18, 1957.
13. **Hammand, D., Sturgeon, P., Bergren, W. and Caviles, A.** Definition of Cooley's trait or thalassemsia minor. *Ann. of the New York Acad. of Sc.* 119, 373, 1964.
14. **Smith, CH.** Familial blood studies in cases of mediterranean anemia, diagnosis of the trait or mild form of the disease. *Am. J. Dis. Child.* 65, 681, 1943.
15. **Pearson, HA. and Neyes, WD.** Thalassemsia intermedia. *Blood* 23, 620, 1964.
16. **Pearson, HA.** Thalassemsia Intermedia. Genetic and biochemical considerations *Ann. of the New York Acad. of Sc.* 119, 390, 1964.
17. **Cooley, IB., Wilwer, ER and Lee, P.** Anernia in children with splenomegaly and peculiar changen in the bones. Report of cases. *Am. J. Dis. Child.* 34, 347, 1927.
18. **Smith, CH.** Blood diseases of infancy and childhood. The C. V. Mosby Co. St. Louis, pág. 270, 1960.
19. **Gabuzda, TG., Nattan, DG., Gardner, FH.** Thalassemsia trait. Genetic combinations of increased F and A₂ hemoglobins. *New England J. of Med.* 271, 1212, 1964.
20. **Weatherall, J.** Relationship of Hemoglobin Bart's and H to alpha-thalassemsia. *Ann. of the New York Acad. of Sc.* 119, 463, 1964.
21. **Weatherall, J.** Biochemical phenotyoes of thalassemsia in the American Negro population. *Ann. of the New York Acad. of Ss.* 119, 450, 1964.
22. **Marks, AP.** Thalassemsia syndromes. Biochemical, Genetic and clinical aspects. *New England J. of Med.* 275, 1363, 1966.
23. **Fessas, P.** Plenary Session Papers. XII Congress of the International Soc. of Hematology, New York, pág. 52, 1968.

24. **Heller, P., Yakulis, Epstein and Friedland, S.** Variations in the amount of hemoglobins S in a patient with sickle cell trait and megaloblastic anemia. *Blood*, 21, 419, 1963
25. **Arends, T.** High levels of hemoglobin A₂ in malarial patients. Abstracts of the XII Congress of the International Soc. of Hematology New York, pág. 57, 1968.
26. **Lehman, H., Huntsman, R.** Man's Hemoglobins. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Montreal, pág. 172, 1966.
27. **Echavarría, A., Molina, C.** Thalassemia Syndromes and Abnormal Hemoglobins in Colombia. First Interamerican Symposium on Abnormal Hemoglobins -Caracas- (Ven.). 1969.

Contenido

EPOCA V. VOL. VI. No. 1 - MARZO DE 1993

A nuestros colaboradores	4
Editorial: La seguridad social	5
Dr. Fernando Gartner P.	
Tuberculomas del sistema nervioso central	7
Dr. Santiago Eugenio Acebedo A.	
Expresiones del lenguaje que se escuchan con más frecuencia en la Clínica de Alivio del Dolor	21
Dr. Tiberio Alvarez Echeverri Dra. Beatriz Eugenia Meneses Dra. María Elena Echeverri Delgado Dr. José Manuel Barrios Suárez	
La responsabilidad médica	27
Dr. Fernando Gartner P.	
El emblema o símbolo médico	31
Dr. Rodrigo Angel Mejía	
Vida de la Academia	39
Remembranzas: Ernesto Peña Quevedo	41
Dr. Alfredo Naranjo Villegas	
"Tauromaquia: Génesis de arte y cultura" -ensayo- ("La cultura y el arte en el toreo")	43
Dr. Iván Jiménez Guzmán	
"El sentido de la muerte en Horacio"	45
Dr. Alberto Betancourt	
Absceso hepático amebiano	47
Dr. Pablo Robles Vergara	

Contenido

EPOCA V. VOL. VI. No. 2 - JUNIO DE 1993

A nuestros colaboradores	52
Editorial: La especialización médica	53
Dr. Fernando Gartner P.	
Pletismografía venosa cuantitativa funcional	55
Dr. Norman Diego Pizano R.	
Expresiones del lenguaje que se escuchan con más frecuencia en la Clínica de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos (segunda parte)	67
Dr. Tiberio Alvarez Echeverri	
Dra. Beatriz Eugenia Meneses	
Dra. María Elena Echeverri Delgado	
Dr. José Manuel Barrios Suárez	
El nuevo Código de Procedimiento Penal y las actuaciones médicas	75
Dr. César Augusto Giraldo G.	
Vigencia de la Ley de Etica Médica	83
Dr. Ramón Córdoba Palacio	
Vida de la Academia	91
Remembranzas:	
Rafael Villegas Arango	93
Dr. Alfredo Naranjo Villegas	
Declaración	95
Dr. Fernando Gartner Posada	
Dr. Carlos Lerma Agudelo	
Colecistectomía videolaparoscópica	96
Dr. Juan Manuel Sierra J.	
Genoma humano y cáncer	97
Dr. Luis Rodolfo Gómez	