

PREMIO NIVEL A

Hospitales Nacionales

**Estado actual de las
hemoglobinopatías
en el Perú**

Autores:

Dr. Jorge Castillo Aguirre

Dr. Eliza Hazan de Heraud

Lic. Tec. Méd. María del Carmen Márquez et al

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

RESUMEN

Presentamos la investigación de Hb anormales, en 5,206 muestras de sangre estudiadas de 1974 a 1996, en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. La mayoría de muestras correspondieron a pacientes asegurados del HNERM. Otras, a casos problema del MINSA y FF.AA. y algunas otras de pacientes no asegurados de hospitales públicos y clínicas privadas de diversos departamentos, para estudios familiares o sondeos poblacionales específicos. En los estudios de Hb de rutina se usó métodos convencionales, el Technicon y Cobas-Argos. Para la electroforesis de Hb se empleó las técnicas del Manual Latinoamericano de Laboratorio de Hemoglobinopatías y el ICSH. Algunos casos para confirmación diagnóstica, requirieron electroforesis con enfoque isoeléctrico y cromatografía líquida de alta resolución, de laboratorios especializados de Costa Rica y los EUA. De 5,206 muestras de sangre, 375 casos son de Hb anormales (7,20%), con 16 tipos de variantes, que representan la totalidad de los tipos de Hb anormales descritos en el Perú. El hallazgo más frecuente fue Hb S con 171 casos y con β talasemia menor 107 casos. En las tablas se expresa los valores hematológicos y el patrón electroforético de los síndromes drepanocíticos, de β -talasemia con Hb fetal, y Hb Hofu; asimismo, los resultados de la electroforesis alcalina y ácida de Hb, que demuestran la movilidad de la Hb O Arabia, Hb C, Hb Hofu, Hb A, Hb S y otras. Los hallazgos no permiten establecer tasas de prevalencia de Hb anormales en el Perú. Se propone la realización de estudios a escala nacional con muestras de cordón umbilical o sondeos poblacionales, en los servicios del IPSS, MINSA y FF.AA.

SUMMARY

From 1974 to 1996, 5206 blood samples were studied at the Hematology Service of PSSI E. Rebagliati National Hospital (ERNH). Most of the blood samples came from insured patients attending outpatient and inpatient services of ERNH. Some other blood samples were submitted from State Public or Armed Forces Hospitals. Some other samples were submitted for family studies or specific population surveys. For routine studies conventional methodology and that from Technicon and Cobas-Argos were used. For electrophoretic studies the techniques explained in both the Latin American Handbook Hemoglobinopathies Laboratory Procedures and ICSH were used. Some specific cases used electrophoresis with isoelectric approach and high pressure liquid chromatography (HPLC). 375 out of 5206 samples (7,2%) were cases of abnormal Hb patterns with 16 variants, by molecular form or in combination, It is estimated that these figures represent the

total of abnormal Hb patterns reported in Perú. 171 cases of Hb S and 107 cases of beta-thalassemia minor were found. Tables present the hematologic values and electrophoretic patterns of drepanocytic syndromes, beta thalassemia with Hb fetal Hb, thalassemia syndromes with Hb Hofu. Also are presented photographs of electrophoresis of alkaline and acid hemoglobins showing mobility of O Arab, C, Hofu, A, S and other hemoglobins. These findings do not enable us to establish prevalence rates of abnormal Hb in Perú. A nationwide study is proposed by sampling umbilical chord blood samples or by conduction of population surveys of 3 institutions: Peruvian Social Security Institute, Ministry of Health and Armed Forces Hospitals.

INTRODUCCIÓN

El Perú está constituido por una gran variedad de personas de diferentes orígenes y razas. Las alteraciones estructurales de la hemoglobina (Hb) representan una forma de marcador indeleble de ciertas características, lo cual podría orientar a los estudiosos en el campo clínico, en el genético o el antropológico, a fin de escudriñar las verdaderas raíces y posibles lugares de migración de los habitantes de una región determinada.

Nuestro país representa un complejo étnico importante en Latinoamérica, sin embargo, pocos trabajos sobre Hb anormales han sido publicados.

Aste¹, fue el primero en reportar variaciones genéticas de la hemoglobina en población negra, encontrando una significativa prevalencia de rasgo de Hb S y algunos casos de Hb C, en Chíncha, población ubicada al sur de Lima¹. Años después, Ruiz y col. encuentran, aproximadamente en la misma proporción que Aste, estas variantes en un estudio realizado en población cercana². Castillo y Jeri, reportan en 1975 la presencia de una rara variedad de alfa-talasemia conocida como Hb H, en una paciente peruana con ancestro chino^{3,4}. Castillo, en sondeo realizado en 1,000 escolares de origen chino, encuentra algunos casos de beta-talasemia menor⁵. Jeri, en un estudio realizado en 48 casos de población nativa selvática ashaninka, no encuentra Hb anormales⁶. Hazan y col. describen dos nuevas variantes de Hb, conocidas como Hb O Arabia y Hofu en pacientes provenientes del norte del Perú y Lima, respectivamente, siendo esta última encontrada en una paciente peruana de rasgos chinos y ancestro italiano⁷. Hazan y Aguinaga reportan los hallazgos clínicos y hematológicos de las variantes de síndromes drepanocítico en 30 pacientes portadores de Hb S⁸.

Queremos mostrar, como aporte al conocimiento de la Hb anormales y sus manifestaciones clínicas, nuestra experiencia en el estudio de 5,206 muestras/casos en el lapso de 1974 a 1996, intentando mediante ello sistematizar el total de las alteraciones estructurales de la Hb descritas en el Perú hasta la fecha.

MATERIAL

Las muestras examinadas en la sección de Hb anormales del Servicio de Hematología del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins"

(HNERM) del IPSS, corresponden en su gran mayoría a pacientes derivados, tanto de la consulta externa hematológica, que incluye un promedio de 5,800 consultas por año, como de pacientes hospitalizados en sus diferentes servicios. Otras muestras fueron de casos problema, de pacientes no asegurados, provenientes de hospitales del Ministerio de Salud y las Fuerzas Armadas, en Lima; algunas muestras provinieron de hospitales de otras provincias y de centros privados de la república, de los cuales recibimos especímenes de sangre para estudios familiares o de sondeos dirigidos a poblaciones específicas, como el realizado en una población escolar de ancestros chinos (Colegios *Juan XXIII* y *10 de Octubre*) por Castillo³ y en personas de raza negra en la localidad de Chinchá.

Todos los pacientes de la Seguridad Social en quienes se demostraba alguna alteración en la estructura de la hemoglobina, fueron atendidos en la consulta externa hematológica, sea para explicación de la causa de la anemia y consejo genético, como, en otros casos, de manera continua de acuerdo a la severidad del problema. Algunos pacientes no asegurados, por constituir situaciones especiales, acudían periódicamente a la consulta médica en pos de algún tipo de ayuda.

Con excepción de los pacientes portadores de talasemia menor y ocasionales de rasgo a Hb S, la casi totalidad de ellos, sintomáticos a cuadro anémico, fueron estudiados de acuerdo a nuestro protocolo de anemia hemolítica. El rango de edad de nuestros pacientes fluctuó entre 1 a 68 años. Pacientes con Hb S/S, S/B-talasemia, S/O Arabia, C/O Arabia y talasemia intermedia, fueron diagnosticados a temprana edad. Pacientes con Hb S/C, Hb Hofu, Hb H, talasemia menor clásica, talasemia intermedia con Hb F alta, persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHbF), Hb A/S y Hb O Arabia/B-talasemia, lo fueron, en su mayoría, en edad adulta.

MÉTODOS

Los estudios hematológicos de rutina fueron realizados por los métodos convencionales⁹. En los últimos cuatro años se utilizó, para los fines de recuento eritrocítico y variables corpusculares, los equipos automatizados Technicon H1, Tarrytown, New Jersey y Cobas-Argos, Roche.

Las técnicas usadas en la electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa a pH alcalino, en agar citrato a pH ácido, en la electroforesis de

Tabla 1
FENOTIPOS DE Hb ANORMAL Y NÚMERO DE PACIENTES
EN EL HNERM: 1974-1996

Fenotipo Hb	Nº de Pacientes
S/S	22
S/ β -talasemia	20
S/C	4
S/O Arab	1
A/S	171
A/C	18
A/O Arab	7
C/O Arab	2
O/ β -talasemia	1
PHHbF	1
β -talasemia intermedia HbF alta	1
α -talasemia (Hb H)	6
β -talasemia intermedia	1
β -talasemia menor	107
A/F	9
A/Hofu	4
Total	375

cadena de globina, tanto a pH ácido como alcalino, en la cuantificación de hemoglobinas A2, S y F, en las pruebas de estabilidad, solubilidad y diferencial de urea y en la determinación de Hb fetal intraeritrocitaria, fueron las recomendadas por el Manual Latinoamericano Laboratorio de Hemoglobinopatías¹⁰ y el ICSH¹¹ (Fotografías 1, 2 y 3).

En algunos casos, el diagnóstico confirmatorio de Hb S se realizó utilizando electroforesis con enfoque isoeléctrico y cromatografía líquida de alta resolución, en el Comprehensive Sickle Cell Center del Medical College de Nashville, Tennessee, con el que nuestro Servicio de Hematología mantiene relaciones de intercambio científico.

Las muestras de sangre para la confirmación de los casos de Hb Hofu y Hb O Arabia fueron enviadas al Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines - CIHATA (Drs. Germán Sáenz Renaud y Winston Moo-Penn) en Costa Rica y al Center for Disease Control - CDC-, en Atlanta, Georgia (Dr. Winston Moo-Penn) (SDC), respectivamente.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se aprecia el total de casos de Hb anormales encontrados en el período 1974-1996 en el HNERM-IPSS. El número de casos de Hb anormales fue de 375 (7,20%) y se halló 16 tipos de variantes sea en forma de la propia molécula de Hb o en combinación, que se estima representan la totalidad de los tipos de Hb anormales en el Perú. El hallazgo más frecuente corresponde a la presencia del rasgo de Hb S, 171 casos, seguida de la forma menor de β -talasemia, en 107 casos.

En la Tabla 2 se aprecian los valores eritrocitarios de los síndromes drepanocíticos. No se incluye el rasgo de Hb S, puesto que los portadores son asintomáticos. Nótese que el promedio de hemoglobina más bajo se encontró al diagnóstico en los pacientes con doble heterocigocidad a Hb S y β -talasemia. En todos los casos el RDW se encontró alterado.

Tabla 2
VALORES HEMATOLÓGICOS
EN LOS SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Variables*	SS n=17	S β +	S β ^o n=11	SC n=4	SO Arab n=1
Eritrocitarias					
RBC 10 ⁶ xmm ³	2,5 ± 0,46	2,50 ± 0,40	3,5 ± 0,55	4,06 ± 0,44	3,49
Hb g/dL	7,35 ± 1,0	6,52 ± 0,60	8,60 ± 2,01	10,7 ± 0,80	8,6
Hto %	22,55 ± 2,90	21,13 ± 2,38	27,94 ± 4,9	33,02 ± 3,78	29,5
VCMfl	91,05 ± 9,46	85,74 ± 6,41	77,76 ± 4,58	81,35 ± 0,94	84,6
HCM pg	29,62 ± 3,43	26,66 ± 2,43	24,34 ± 2,36	26,22 ± 1,78	24,6
CHCM g/dL	32,57 ± 1,39	31,04 ± 0,66	31,28 ± 1,54	32,10 ± 2,2	29,1
RDW %	19,5 ± 1,67	20,76 ± 2,05	21,75 ± 0,63	17,0 ± 0,55	20,8
Reticulocitos	18,76 ± 8,59	14,0 ± 5,43	20,16 ± 7,59	6,92 ± 1,30	20,00
Morfología eritrocitaria	Drepanocitos Dianocitos Hipocromía GRN	Drepanocitos Dianocitos Microcitos Hipocromía GRN	Drepanocitos Dianocitos Microcitos Hipocromía Policromatofilia GRN	Dianocitos Hipocromía	Hipocromía Dianocitos Drepanocitos

VCM = 80-99 fl; HCM = 27-31 pg; CHCM = 33-37 g/dL; RDW (Índice de anisocitosis) = 11,5-14,5%;
GRN = Glóbulos rojos nucleados.

Tabla 3
PATRÓN ELECTROFORÉTICO
EN LOS SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Fenotipo	SS	Sβ+	Sβ°	SC	SO Arab
Hb S %	91,96 ± 2,06	58,53 ± 7,26	83,35 ± 8,21	44,5 ± 0,9	58,53
Hb A %	-	32,29 ± 7,27	-	-	-
Hb F %	5,07 ± 2,2	4,95 ± 1,39	12,0 ± 8,8	2,6 ± 1,1	1,67
Hb A ₂ %	3,09 ± 0,92	4,21 ± 1,42	4,73 ± 1,19	-	-
Hb O Arab %					39,5
Hb C				53,9 ± 3,2	

Valores normales: Hb F: 0,2-2%; Hb A₂: 2-3,4%

El número de casos presentados en la Tabla 3 corresponden a aquellos estudiados por equipo automatizados (Technicon H1). No representan el total de casos de síndromes drepanocíticos encontrados.

La Tabla 4 corresponde a los valores hematológicos de cuatro pacientes, miembros de una familia con β-talasemia con Hb F adulto.

En la Tabla 5 los datos corresponden a los valores hematológicos de tres pacientes, miembros de una familia, todos portadores de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.

La Tabla 6, resume las diferentes variables eritrocíticas en los síndromes talasémicos. La cifra de hemoglobina más baja se encontró en el caso de la talasemia intermedia.

El número de casos presentados en la Tabla 7 corresponden a aquellos estudiados por equipo automatizado (Technicon H*1). No representan el total de casos de talasemia encontrados.

Seguidamente, en la Tabla 8, encontramos valores hematológicos de cuatro pacientes, todos ellos miembros de una misma familia portadora de hemoglobina Hofu.

La Fotografía 1, está compuesta de todas las alteraciones encontradas en el estudio de hemoglobinas por el método electroforético en acetato de celulosa (Titan III-Helena) a pH alcalino. Nótese que la movilidad de la Hb O Arabia y Hb C es idéntica. La Hb Hofu presenta movilidad intermedia comparada con la Hb H.

En la Fotografía 2, se ve la migración de algunas hemoglobinas a pH ácido. Este método ayuda a diferenciar la Hb C de la Hb O Arabia. Nótese la migración característica de la Hb O Arabia (entre la Hb A y Hb S).

La Fotografía 3 muestra las bandas alfa y beta normales (β^Aα^A) y

anormales ($\beta^S\beta^0\beta^C$), utilizando como soporte el acetato de celulosa (Titan III-Helena) a pH alcalino. El método de electroforesis de globina evidenció ausencia de la cadeba βA (en el caso de la Hb O Arab) y presencia de una banda β situada entre la cadena β^S y β^C .

DISCUSIÓN

El hallazgo más frecuente entre las hemoglobinas anormales encontradas, ha sido la presencia de hemoglobina S. Este resultado es similar a otros realizados en Latinoamérica en grupos poblacionales muy grandes¹²⁻¹⁶ y se presume sea válido para el resto del continente, excepto

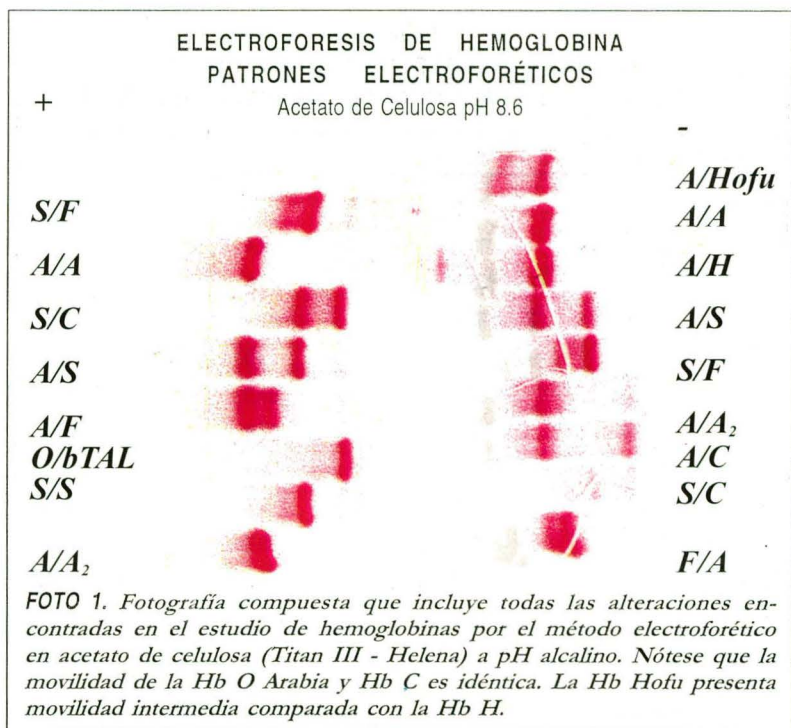
Tabla 4
VALORES HEMATOLÓGICOS EN β -TALASEMIA CON HbF ALTA

Variables* eritrocitarias	Propósito	Hijo N° 1	Hijo N° 2	Hija N° 3
RBC $10^6 \times \text{mm}^3$	4,66	5,20	4,90	4,33
Hb g/dL	10,3	13,5	11,8	10,9
Hto %	34,2	42,4	37,8	35,2
VCM fl	74,0	82,0	77,0	81,0
HCM pg	22,2	26,0	24,0	25,2
CHCM g/dL	30,2	31,9	31,1	31,0
RDW %	25,0	16,2	16,9	19,6
Reticulocitos %	7,0	1,2	1,6	1,0
Patrón electroforético	F/A	A/A ₂	A/A ₂	A/F
Hb A %	12,62	92,8	92,6	86,6
Hb A ₂ %	2,48	6,5	6,4	2,9
Hb F %	84,9	0,7	1,0	10,5
Haptoglobina mg/dL	Disminuida	N	N	N
FeS, CTFFeS, IS $\mu\text{g/dL}$	N	N	N	N
Morfología	Anisocitosis Target cell Hipocromía	Hipocromía	Hipocromía Microcitosis	Anisopoiquiloc Hipocromía
Hígado	+	0	0	0
Bazo	+	0	0	0

Tabla 5
VALORES HEMATOLÓGICOS EN PHHBF
PERSISTENCIA HEREDITARIA DE HEMOGLOBINA FETAL

Variables* eritrocitarias	Propósito	Hija N° 1	Hija N° 2
RBC 10 ⁶ xmm ³	4,20	4,79	4,73
Hb g/dL	13,0	12,4	12,3
Hto %	39,8	39,4	39,4
VCM fl	95,0	82,0	83,0
HCM pg	30,9	25,9	26,1
CHCM g/dL	32,6	31,5	31,2
RDW %	14,3	17,8	17,9
Reticulocitos %	0,9	1,6	1,3
Patrón electroforético	A/F	A/F	A/F
Hb A %	77,5	78,8	77,4
Hb A ₂ %	2,9	2,8	3,0
Hb F %	19,6	18,4	19,6
Hígado	0	0	0
Bazo	0	0	0

Argentina, donde aparentemente el rasgo talasémico es el predominante, dadas las características particulares de migración en ese país¹⁷. Es conocido que en África el gen de la Hb S está ampliamente difundido, sobre todo en la raza negra que es mayoritaria. Los negros africanos ingresaron al Perú prácticamente con la conquista. Afianzada la colonia, por los años 1550, la importación de esclavos negros de África al Perú colonial se acentuó notablemente, a tal grado que a mediados del siglo XVII, para una población total de 1'600,000 habitantes, había en el Perú 60,000 negros y 30,000 mulatos y zambos¹⁸. De los 218 casos en los cuales se identificó la presencia de Hb S, 171 corresponden a la forma clínica de portadores (heterocigotes Hb A/S) (Tabla 1), que en términos generales es benigna, no se presenta con alteraciones morfológicas eritrocíticas y en la totalidad de los casos sin anemia. En nuestra experiencia, tres de éstos se presentaron con clínica de infarto esplénico y uno con infarto pulmonar. En todos ellos estas complicaciones se desarrollaron durante viajes a la altura, situación anteriormente descrita¹⁹⁻²².



Creemos que el peruanísimo dicho “*gallinazo no canta en puna y si canta... qué fortuna*”, hace referencia al poblador negro que llevado a trabajar a las minas de nuestra serranía enfermaba gravemente²³ debido al estado de deoxigenación, presentando el consiguiente fenómeno de falciformismo intravascular por polimerización intracelular de la hemoglobina además de infartos múltiples, en aquellos portadores del rasgo a Hb S. 47 casos de los restantes, en quienes se encontró presencia de Hb S, corresponden a los llamados síndromes drepanocíticos y las manifestaciones clínicas de esta población han sido previamente reportadas por investigadores de nuestro grupo (Tablas 2 y 3). Este es un fenómeno descrito por la gran mayoría de investigadores en Latinoamérica y es consecuencia del proceso de mestizaje^{12,14,17,24}.

Hemos visto relativamente pocos casos de estos durante el período que abarca nuestro estudio. Las razones que originan la escasez de casos de síndromes sickléimicos, probablemente obedecen a la alta mortalidad

infantil que tenemos, cercana al 80/1000²⁵ así como a la desinformación de las autoridades políticas competentes y de la población en general sobre este tópico, con la consecuente ausencia de programas orientados a detectar hemoglobinas anormales en recién nacidos, principalmente en áreas donde hay alta incidencia de población negra. Tanto en las zonas norte y sur del Perú existen poblaciones predominantemente afroperuanas y en una población pluriétnica como la nuestra, sería menester que el Ministerio de Salud y el IPSS promuevan programas de este tipo, locales en su inicio, a fin de desarrollar una política de salud preventiva y coherente, con el consiguiente consejo genético familiar.

Tabla 6

VALORES HEMATOLÓGICOS EN LOS SÍNDROMES TALASÉMICOS

Variables*	β-talasemia menor n=26	β-talasemia intermedia n=1	α-talasemia (Hb H) n=6	O Arab β ⁰ -talasemia Doble heterocigoto n=1
RBC 10 ⁶ xmm ³	5,20 ± 0,36	3,98	3,8 ± 0,20	-
Hb g/dL	10,9 ± 0,85	7,9	9,2 ± 0,75	8,1
Hto %	33,95 ± 1,63	26,0	32 ± 2,64	25,0
VCM fl	65,39 ± 4,85	65,2	83,6 ± 4,9	-
HCM pg	20,99 ± 1,80	19,8	24 ± 1,0	-
CHCM g/dL	32,10 ± 1,17	30,3	27,60 ± 2,30	32,4
RDW %	15,39 ± 0,67	26,9	22,0 ± 1,0	-
Retics %	2,51 ± 1,0	9,2	11,7 ± 8,4	5,0
Morfología eritrocitaria	Microcitosis Hipocromía	Anisopoiquiloci- tosis, leptocitos, microcitos, hipocromía, dianocitos, policromatofilia, GRN 8%	Anisepoiquilo- citos, mac- rocitos, hipocromía, Microcitos.	Hipocromía Dianocitos

Las manifestaciones clínicas y la evolución de nuestros pacientes homocigotes a Hb S, sugiere que la migración negra en el Perú es diferente a la acontecida en Brasil, país con un altísimo porcentaje de población negra en algunas de sus regiones. Polimorfismos del gen β^S de la cadena de globina en el cromosoma 11²⁶ no han sido estudiados en habitantes peruanos con Hb S. En África, estos haplotipos están estrechamente asociados a regiones específicas y ayudan a determinar los movimientos poblacionales del gen β^S , en este caso de África a Sudamérica. En Brasil, el principal haplotipo para el gen β^S globina, ha sido identificado como el CAR (Central African Republic)²⁷, el cual se asocia también a una forma de enfermedad más agresiva²⁸. Es conocido que portugueses y españoles trajeron como esclavos, en el tiempo de la colonia, a diferentes grupos poblacionales africanos, con las consecuentes diferencias en alteraciones genéticas y manifestaciones clínicas entre éstos. En estudios realizados en habitantes de la cuenca del Caribe y en Costa Rica, Sáenz encuentra evidencia que sugiere dos orígenes geográficos diferentes para pobladores con ancestro africano²⁹.

Otro hallazgo numéricamente importante ha sido la detección de casos de portadores de Hb C. Al igual que los de Hb A/S, algunos de estos fueron encontrados coincidentemente en estudios poblacionales y otros como casos aislados, sin presentar manifestación clínica alguna. En nuestra casuística y principalmente dentro de población de raza negra, es la segunda alteración más frecuente encontrada después de la variante A/S, siendo el patrón similar a otros de Latinoamérica¹⁴.

La presencia del gen talasémico en sus diversas formas, ocasiona otras variantes de Hb que hemos encontrado con cierta frecuencia. La variedad clínica más severa de la expresión de genes talasémicos conocida como talasemia mayor no ha sido observada por nosotros. Es relevante que dentro de las talasemias intermedias hayamos encontrado mayor número de pacientes portadores de α -talasemia en una variedad conocida como enfermedad por Hb H. Esta es una enfermedad descrita originalmente en 1955 y que muestra gran prevalencia en el sureste asiático³⁰⁻³³, siendo bastante rara en nuestro hemisferio. Casos aislados se han escrito en Jamaica, Curazao, Venezuela, Argentina, Colombia, España, Brasil y Costa Rica^{16,34-37}. Debemos precisar que si bien la mayoría de los seis casos encontrados corresponden a pacientes mestizos, por lo menos cuatro de ellos presentan características fenotípicas asiáticas y algunos con nombre "españolizado", -León por Li Ong por ejemplo. En uno se encontró además la presencia concomitante del

Tabla 7

PATRÓN ELECTROFORÉTICO EN LOS SÍNDROMES TALASÉMICOS

Fenotipo	β -talasemia menor	β -talasemia intermedia	α -talasemia (Hb H)	O Arab β^0 -talasemia
Patrón electroforético	AA ₂	A A ₂ F	AH	O Arab β^0 -tal
Hb A %	93,14 \pm 1,08	67	90,21 \pm 0,57	-
Hb A ₂ %	5,70 \pm 0,62	5,9	1,20 \pm 0,25	-
Hb F %	1,13 \pm 0,98	27,1	1,40 \pm 0,20	3,99
Hb H %	-	-	7,7 \pm 0,42	-
Hb O %	-	-	-	96,01

Valores normales: Hb F: 0,2-2,0%; Hb A₂: 2-3,4%

rasgo Hb S. La genética de la talasemia es complicada. La hemoglobina H, usualmente no es detectada en los padres de los pacientes portadores de esta enfermedad. Generalmente uno de ellos presenta valores hematológicos normales, mientras que el otro puede mostrarse compatible con rasgo talasémico³⁸; sin embargo en los reticulocitos de ambos puede demostrarse síntesis defectuosa de cadenas α ³⁹. Huehns y Wasi propusieron que la presencia de dos genes talasémicos eran responsables de la enfermedad por hemoglobina H^{33,40}. Este último concluyó, luego de un exhaustivo estudio en habitantes de Tailandia, lugar donde la enfermedad es prevalente, que ésta resulta de la disminución en la síntesis de cadenas α debido a la interacción de genes de moderada a severa penetrancia. De acuerdo a ello la combinación genética de la Hb H sería α -tal 1/ α -tal 2.

En términos generales, igual que en nuestros casos, la mayoría de pacientes presentan grado moderado de anemia aunque en ocasiones han sido descritos pacientes con anemia severa⁴¹. El hallazgo de cuerpos de inclusión intraeritrocitarios no es patognomónico, mas sí característico de este tipo de hemoglobinopatía. Han sido descritos en otros casos de hemoglobinas inestables y resultan de la precipitación de cadenas β en exceso, cuando los eritrocitos se someten a la acción de una solución oxidante como el azul de metileno⁴². En la casi totalidad de casos de Hb

H descritos en Latinoamérica se advierte, en ocasiones a pesar de características fenotípicas negativas, ancestro oriental^{34,37}. En los nuestros, el patrón es similar y por el hecho de haber encontrado un caso en el cual concurría la presencia de Hb S, pensamos que el mestizaje de chino con negro puede ser mayor que el aparente.

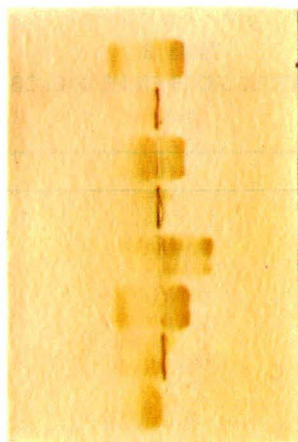
Esto nos permite postular que en un país como el Perú —en el cual, según Basadre y Trazegnies— en el año 1849 y siguientes fueron importados alrededor de noventa mil chinos para labores agrícolas en la costa, todos ellos procedentes de la región sur-este de China que incluía Cantón, Hong Kong, Macao, etc.^{43,44}, la posibilidad que genes talasémicos en general y a en particular sean más frecuentes que los considerados hasta la fecha. Lamentablemente, el procedimiento de tipificación de hemoglobina requiere un estipendio de costo significativo y necesita de personal especializado en el campo, lo que atenta contra la posibilidad que, fuera de Lima, donde existen asentamientos de buena parte de la inmigración recibida por el Perú, sea posible la detección de portadores de esta u otras alteraciones de la hemoglobina, que contribuiría en mucho para esclarecer origen poblacional y mestizaje en estas áreas. Dos de nuestros casos provenían del área Chepén—Pacasmayo, en el norte del Perú. Creemos que si se realizaran estudios de hemoglobinas anormales por esas zonas, la prevalencia de esta particular anomalía podría ser de significación. Infortunadamente, por no estar cerca de Lima —como Chíncha y alrededores de la hacienda San José y Pueblo Nuevo específicamente, en situaciones de pesquisa de Hb S, donde el porcentaje de raza negra es cercana al ciento por ciento— es difícil, sin el apoyo económico adecuado y la organización que pueda dar el Ministerio de Salud, el IPSS o una fundación específica, iniciar proyectos de este tipo, donde el área a investigar es mucho más extensa.

Otra de las formas de talasemia intermedia encontrada ha sido la correspondiente a la variante β -talasemia con Hb F alta. Esta ocurre por la combinación de una gran variedad de genotipos, producto de la presencia homocigota de alelos de β -talasemia⁴¹. La observamos en una paciente adulta proveniente de Piura y nieta de inmigrantes italianos, con historia de moderada anemia crónica, operada de colelitiasis y permanentemente con leve ictericia. Presentaba hepatoesplenomegalia. Los valores de Hb F fueron extremadamente altos, con presencia de Hb F intracorpúscular de distribución homogénea y morfología eritrocitaria compatible con talasemia. Sus hijos mostraban patrón A/A₂ y A/F, respectivamente, uno de ellos prácticamente sin anemia pero con algo

de hipocromía, y los otros dos con moderada anemia y cambios morfológicos eritrocitarios característicos (Tabla 4). Es interesante mencionar que la paciente, quien a lo largo de su vida no ha tenido mayores problemas relacionados con su enfermedad, si bien es cierto se comporta clínicamente como talasemia intermedia, su combinación genotípica, al presentar menos de 20% de Hb A, más de 75% de Hb F y valores normales de Hb A₂, pudiera ser compatible con β^0/β^+ -talasemia o con $\beta^+/(d\beta)^0$ -talasemia. La primera de ellas cursa clínicamente como talasemia mayor, por lo que creemos que la combinación genotípica actuante sería la segunda. Los hijos son portadores de talasemia menor A/A₂ y A/F. Quizá la naturaleza relativamente benigna de la d/ β -talasemia está relacionada a la preservación de la síntesis de la cadenag lo cual explicaría la presencia de Hb F en los niveles encontrados⁴⁵.

**ELECTROFORESIS DE HEMOGLOBINA
PATRONES ELECTROFORÉTICOS**

Agar Citrato pH 6.0



S/F
O Arab

A/S
O Arab

S/C
S/F
O Arab
A/A

FASC

FOTO 2. Fotografía que muestra la migración de algunas hemoglobinas a pH ácido. Este método ayuda a diferenciar la Hb C de la Hb O Arabia. Nótese la migración característica de la Hb O Arabia (entre la Hb A y Hb S).

Otra variante de Hb encontrada ha sido la llamada persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHbF). Involucra un grupo bastante heterogéneo de alteraciones de la Hb, caracterizados por la persistente síntesis de Hb fetal en la edad adulta^{46,47}. Puede ser en algunos aspectos muy similar a algunas formas de talasemias, ya que se asocia a la incapacidad de síntesis de cadenas de globina β óg en estado homocigoto⁴⁸ como puede ser diferente, en casos en que la síntesis de cadenas g pueda compensar algún defecto en la síntesis de cadenas β , con lo cual se previene consecuencias clínicas⁴⁹. Varias formas de esta anomalía han sido descritas. En la mayoría la distribución de la Hb F es pancelular, tal como ocurre en las variantes Negra, Kenya y Griega y en otras heterocelular, como en las variantes British y Swiss^{50,51}. El promedio de Hb fetal puede oscilar entre el 1% y el 30% aproximadamente, e en caso de manifestarse en su forma hetero u homocigota, y clínicamente se comporta en forma muy benigna. Nuestros tres casos corresponden a un núcleo familiar, madre e hijas, naturales de Arequipa, en quienes se demostró esta anomalía en forma casual, al hacer un despistaje de Hb S en miembros de la familia en quienes en algunos de sus integrantes se encon-

Tabla 8
VALORES HEMATOLÓGICOS EN HEMOGLOBINA HOFU
n=4

Variables eritrocíticas	Valor promedio
RBC $10^6 \times \text{mm}^3$	4,19 \pm 0,18
Hb g/dL	11,02 \pm 0,18
Hto %	34,02 \pm 1,84
VCM fl	81,00 \pm 0,81
HCM pg	26,35 \pm 0,92
CHCM g/dL	32,47 \pm 1,45
RDW %	16,17 \pm 0,27
Retics %	3,02 \pm 0,74
Patrón electroforético	A/Hofu
Hb Hofu %	34,25 - 1,26
Hb A %	61,15 \pm 1,73
Hb F %	1,62 \pm 0,30
Hb A ² %	2,97 \pm 0,22
Morfología	Hipocromía/Microcitosis

tró la presencia de esa Hb. Los valores hematológicos así como hallazgos clínicos fueron normales y negativos, respectivamente (Tabla 5).

La forma menor de la talasemia es, en frecuencia, la segunda anomalía que encontramos. En buen número de casos se trataba de pacientes que acudieron a consulta debido a moderada o leve anemia microcítica hipocrómica, con el antecedente de haber ingerido hierro, obviamente sin respuesta. El gen talasémico está ampliamente difundido a nivel mundial⁴¹. En Latinoamérica ha sido descrito en forma pura⁵²⁻⁵⁵ o combinado con otras hemoglobinopatías^{13,14,17,24,35}. Todos nuestros casos presentaron Hb A₂ alta siendo considerados β -talasemia menor, varios de ellos de ancestro chino, pero la mayoría de pacientes eran mestizos indio-caucásico. Demostrar α -talasemia menor es difícil, aunque puede conjeturarse en sujetos que presentan microcitosis y Hb A₂ baja. Una forma que ofrece más certeza es identificar Hb Barts en sangre de cordón en período neonatal³⁸, pero para esto habría que realizar programas que incluyan el manejo de sangre de cordón y un laboratorio equipado para este tipo de investigación. La presencia de este gen en el Perú reposa básicamente en migraciones chinas, como se ha mencionado, y europeas. Dentro de esta última creemos que la italiana es la que presenta más casos. La forma severa de talasemia se denomina anemia del Mediterráneo. Eso nos da una idea que pobladores de esa región, dentro de la cual Italia está parcialmente incluida, podrían ser portadores de genes de esa patología. La migración italiana mediterránea en nuestro país fue principal dentro de las europeas y durante los años 1873-75 se produjo la llegada del mayor número de ellos (Tablas 6 y 7).

La Hb O es una hemoglobina anormal relativamente esporádica. Descrita originalmente en Indonesia⁵⁷, fue posteriormente encontrada en un niño árabe y su hermana en Israel y reportada por Ramot y col.⁵⁸. Tanto las variantes Indonesia como Arabia fueron demostradas estructuralmente diferentes por Baglioni y Lehman, quienes establecieron que la forma asiática correspondía a una alteración de la cadena de globina α mientras que la árabe a la de globina β ⁵⁹. Los casos que reportamos corresponderían a la variante reportada por Ramot y las consideramos hemoglobina O Arabia, la cual es la resultante de la sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 121 de la cadena β .

En su forma heterocigota la presencia de Hb O Arabia puede ocasionar una anemia moderada y escasos cambios morfológicos de los eritrocitos^{60,61}. Con cierta frecuencia se encuentra en estado doble heterocigoto con la Hb S^{62,63,64} con β^0 y β^+ -talasemias⁶⁵⁻⁶⁹ y con la Hb

C^{63,64,70} produciendo un cuadro de anemia hemolítica de moderada a severa intensidad en combinación con las hemoglobinas S,C y β^0 -talasemia y muy leve en el caso que coexista con β^+ -talasemia. El cuadro clínico de nuestros casos es acorde con lo descrito anteriormente, aunque es probable que la paciente con la combinación S/O Arabia, dada su corta edad y lo agresivo del cuadro pueda seguir el curso mencionado en otras publicaciones^{71,72}. El hecho que la Hb O Arabia migre igual que la Hb C en la electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino, ocasiona que puedan ser confundidos casos de S/O con S/C, más aún cuando el cuadro clínico es similar. Esto puede inducir a error en cuanto a apreciación de variantes de hemoglobina en determinadas zonas, error que podría evitarse si a todos los posibles casos de Hb S/C se les hiciera electroforesis en citrato agar a pH ácido⁷³. la distribución de la Hb O Arabia es variada. Ha sido encontrada en Arabia Saudita⁶⁹, Sudán^{62,74}, Yemen⁶⁹, Bulgaria^{65,66}, Egipto⁷⁵, Grecia⁷⁰, Jamaica⁶⁴ y en los EE.UU. de Norteamérica^{61,63,76}. Hay quienes piensan que esta hemoglobina podría considerársele marcador antropológico para mostrar la movilización de poblaciones del Medio Oriente y Africa hacia Europa y posteriormente al resto del mundo^{66,75}. Pudiera haber llegado al Perú con los inmigrantes provenientes del África, negros en su mayoría. La posterior integración de estos grupos humanos, quienes también presentan las hemoglobinas S y C, con gente propia de la región, principalmente indios, ha permitido encontrarlas en personas mestizas como en los casos reportados. Es importante precisar que los pacientes portadores de esta hemoglobinopatía provienen de la zona Chépén-Pacasmayo, aunque aparentemente no están familiarmente relacionados.

Otra de las hemoglobinas anormales encontradas ha sido la denominada Hofu. Descrita originalmente en 1968 en Japón en una paciente con anemia leve⁷⁷, fue reportada en Latinoamérica por primera vez en Venezuela en 1985 por Arends y col., en una paciente de origen sevillano en quien se asociaba también una β^0 -talasemia⁷⁸. En España ha sido también encontrada y es probablemente el país europeo donde mayor concentración de esta Hb exista⁷⁹. Estudios electroforéticos a pH alcalino la revelan como una Hb de movilidad anódica más rápida que la Hb A, pero inseparable de ella a pH neutro. Posteriormente en el mismo Japón fue estructuralmente analizada en forma separada por Ohba y Yokota, y se demostró que es una Hb en la cual la valina de la cadena β en posición 126 es sustituida por ácido glutámico (β 126 val-glu)^{80,81}. Es una Hb rara y en su forma heterocigota no va asociada a

síntomas. En la familia que describimos, esta anomalía prácticamente no ocasionaba trastorno alguno ni en la paciente ni en el resto de los portadores de su familia (Tabla 8).

El Perú, a través del tiempo, se ha convertido en un país con una permanente carga de inmigrantes de las más diversas áreas geográficas del mundo. Ellos trajeron consigo, a más de características culturales propias, alteraciones genéticas de las más variadas, quizá condicionadas por una realidad geográfica y ambiental propias de su lugar de origen. Siendo el mestizaje el proceso étnico que marca el carácter de la población peruana de modo señero, la investigación de anomalías de la estructura de la hemoglobina en zonas donde se concentra el mayor número de estos inmigrantes, nos revelará desde este novedoso punto de vista, conocimientos que de otro modo serían inaccesibles a la comprensión de nuestro devenir histórico. Las anomalías de la hemoglobina aquí reportadas, sean en forma homo o heterocigota, son todas producto de la inmigración. Hasta el momento no ha sido descrita una hemoglobina anormal típicamente originada en nuestra población indígena. Si existe o no, sólo podrá ser demostrado si se realizan los estu-

ELECTROFORESIS DE GLOBINA
PATRONES ELECTROFORÉTICOS
pH ALCALINO



$\beta^A\beta^S\beta^O\beta^C \alpha A$

A/C

O Arabia

A/S

A/A

FOTO 3. En esta fotografía se muestran las bandas alfa y beta normales ($B^A\alpha^A$) y anormales ($\beta^S\beta^O\beta^C$), utilizando como soporte el acetato de celulosa (Titan III-Helena) a pH alcalino. El método de electroforesis de globina evidenció ausencia de la cadena β^A (en el caso de la Hb O Arabia) y presencia de una banda β situada entre la cadena β^S y β^C .

dios respectivos en zonas específicas de nuestra serranía y se promueve el tamizaje neonatal de hemoglobinas anormales.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jorge Castillo
 Servicio de Hematología,
 Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - IPSS
 Lima - PERU

Referencias

1. ASTE H, ZAVALETA A, NUE H, MERINO C. Diferenciación de Hemoglobinas en la población de raza negra de Lima. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1957; Vol XL: 866-71.
2. RUIZ FRANCO O, VILLACORTA M, MARQUEZ MC. Estudio de hemoglobinas anormales en una población de raza negra en el Perú. *Sangre* 1990; 35: 263-65.
3. CASTILLO J, ROJAS M, JERI A. Alfa Thalasemia intermedia. *Acta Med Peruana* 1975; 4: 280-84.
4. JERI A, ROJAS M, CASTILLO J. Enfermedad por hemoglobina H. Estudio de dos familias peruanas. *Sangre* 1976; 21(1): 67-76.
5. CASTILLO J. Estudio electroforético de la hemoglobina en 1000 personas de ancestro chino. III Congreso Nacional de Hematología. Lima, Perú 1980.
6. JERI A, MARTINE L, QUIROZ G. Mecanisme de l'anemie observee chez les enfant vivant dans la forêt amazonnienne du Perou. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1987; 41: 406-408.
7. HAZAN E, NAVARRO J, MARQUEZ MC, CASTILLO J. Hemoglobina O Arabia y Hemoglobina Hofu. Reporte de tres familias en el Perú. *Acta Med Hereditaria* 1995; 6(1): 48-55.
8. HAZAN E, AGUINAGA MP, LOPEZ O, NAVARRO J, MURILLO S, MARQUEZ MC, TURNER EA, CASTILLO J. Clinical and Hematological findings of Sickle Cell Syndromes in Perú. Enviado para publicación.
9. DACIE JV, LEWIS SM. Basic Haematological Techniques in: *Practical Haematology*. Churchill Livingstone. London. 1975: 21-68.
10. SAENZ RENAULD G, MOREIRA PEREIRA J. Laboratorio Hemoglobinopatías. Manual Latinoamericano. Ministerio de Salud. Costa Rica, 1980.
11. International Committee for Standardization in Hematology. Recommendations of a System for Identifying Abnormal Hemoglobins. *Blood* 1978; 52: 1065-67.
12. ALTAFULLA M. Origen e incidencia del gen falciforme en la República de Panamá. *Rev Med Panamá* 1981; 6(3): 233-39.
13. ARENDS T, SALAZAR R, ANCHUSTEGUI M, GARLJN G. Hemoglobin variants in the northeastern region of Venezuela. *Interciencia* 1990; 15(1): 36-41.
14. NAOUN PC, ALVAREZ F, BONINI CR, FERRARI F, MOREIRA HW, SAMPAIO ZA, MAZIERO PA, CASTILHO EM. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalencia e distribuição geografica. *Rev Bras Pat Clin* 1987; 23(3): 68-79.
15. SAENZ RENAULD G, ALTAFULLA M, SANCHO G, SALGADO M. Hemoglobinas anormales y Talasemia en Costa Rica, otros países de Centroamérica y Panamá. *Bol Ofic San Panamericana* 1988; 105(2): 101-15.

16. SAENZ RENAULD G. Estado actual de las hemoglobinopatías en Costa Rica. *Sangre* 1985; 30(2): 168-80.
17. ABREU M, PEÑALVER JA. Hemoglobinopatías S en la Argentina. *Medicina (Bs. Aires)* 1992; 52(4): 341-46.
18. TAMAYO HJ. Nuevo Compendio de Historia del Perú. 3ra. ed. Editorial Osiris, Lima, 1987.
19. ASTE H. Falciformismo de los hematíes - Altura - Infarto del bazo. *Revista Sanitaria Militar del Perú*, 1961; 34: 94-97.
20. FRISANCHO PINEDA D, FRISANCHO VELARDE O. Tratado de Medicina de Altura, pag. 189-208. Editorial Universitaria, Puno, 1993.
21. LANE PA, GITHENS JH. Splenic syndromes at mountain altitudes in sickle cell trait. *JAMA* 1985; 253: 2251-53.
22. GREEN RL, HAUNSTMAN RG, SERGEANT GR. The sickle cell and altitude. *Br Med J* 1971; 2: 593-96.
23. PEASE F. Perú Hombre e Historia. Entre el siglo XVI y el XVII. Vol II. Edubanco. Lima 1992, p. 297.
24. SAENZ RENAULD G, CHAVES M, RODRIGUEZ W, SANCHEZ G, BARRANTES A, BARRENECHEA M, MONTERO A, QUINTANA E. Frecuencia de la Beta talasemia y otras hemoglobinopatías en población costarricense de raza negra. *Rev. Costarric. Cienc. Med.* 1990; 11(1): 3-11.
25. MEDINA J, ZARATE E. La Mortalidad Infantil en Perú: 1980-1993. en *Medicina, Salud y Sociedad*. Ministerio de Salud, 1994; año 7, N° 27: 9-15.
26. RAMSAY M, JENKINS T. Globin gene-associated RFLPs in Southern African Peoples. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 1132-44.
27. POWARS D. Sickle cell disease in non-black persons. *JAMA* 1994; 271(23), 1885.
28. POWARS D, CHAN L, SCHROEDER WA. β gene cluster haplotypes in sickle cell anemia: Clinical implications. *Am J Ped Hem/Onc* 1990; 12(3): 367-74.
29. SAENZ RENAULD G. Hemoglobinopathies in Caribbean basin countries. *Rev biol trop* 1988; 36(2B): 361-72.
30. RIGAS DA, KOLER RD, OSGOOD E. New hemoglobin possessing a higher electrophoretic mobility than normal adult hemoglobin. *Science* 1955; 121: 372-75.
31. RIGAS DA, KOLER RD, OSGOOD E. Hemoglobin H, clinical laboratory and genetic studies of a family with a previously undescribed hemoglobin. *J Lab Med* 1956; 47: 51-55.
32. WASI P, NA-NAKORN S, SVINDUMRONG A. Hemoglobin H disease in Thailand: A genetical study. *Nature* 1964; 204: 907-910.
33. WASI P, NA-NAKORN S, POOTRAKUL S, SOOKANEK M, DSTHASONGCHAN P, PORNPATKUL M, PANICH V. Alpha and Beta thalassemia in Thailand. *Ann NY Acad Sci.* 1969; 165: 60-64.
34. ECHEVARRIA A, MARTINEZ A, MOLINA C, ZAPATA C. Talasemias en Colombia. *Antioq Med* 1971; 24:47-51.
35. PEÑALVER JA, ABREU MS. Variantes de Hemoglobinopatías observadas en nuestro medio. *Sangre* 1973; 18: 111-15.
36. ROZMAN C. Hemoglobina H (forma de alfa talasemia) en una familia española. *Rev Clin Esp* 1966; 103: 373-77.
37. RIBEIRO VS, ARAUJO JT. Hemoglobina H: Identificação laboratorial. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. Sao Paulo* 1992; 47: 176-79.
38. WEATHERALL DJ. The thalassemias. *Scm Hemat* 1967; 4: 72-86.
39. YUET WK, SCHWARTZ E, NATHAN D. Globin chain synthesis in the alpha thalassemia syndromes. *J Clin Inv* 1968; 47: 2515-19.
40. HUEHNS ER, FLYNN FV, BEUTJER E, SHOOTER EM. The occurrence of hemoglobin Barts in conjunction with hemoglobin H. *Brit J Haematol* 1960; 69: 388-342.

41. WEATHERALL DJ, CLEGG JB. The thalassemia syndromes. 1981. 2nd Edit. Blackwell Scientific Pub, Oxford.
42. FESSAS P, YATAGHANAS X. Intracrythroblastic instability of hemoglobin 4(H). *Blood* 1968; 31: 323-26.
43. BASADRE J. Historia de la República del Perú. Tomo V. 5ta. ed. Ed. Historia, Lima 1961, p. 2074-2080.
44. TRAZIENNES F. En el país de las colinas de arena. Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica, Lima, 1994.
45. MANN JR. db Thalasemia in a chinese family. *Br J Haematol* 1972; 23: 393-96.
46. HUISMAN THJ. Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *N Eng J Med* 1971; 285: 711-15.
47. ROCHETTE J, CRAIG JE. Fetal hemoglobin levels in adults. *Blood Rev* 1994; 8(4): 213-24.
48. CHARACHE S. The Negro variety of Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin is a mild form of thalasemia. *Br J Haematol* 1976; 34: 527-31.
49. SHEPARD MK. Semiquantitative estimation of the distribution of fetal hemoglobin in red cell population. *Johns Hopkins Med J* 1962; 110: 29-32.
50. CHARACHE S, CONLEY CL. Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Ann NY Acad Sci* 1969; 165: 37-42.
51. PAWLAK AL, KOZLOWSKA F. Swiss type hereditary persistence of fetal hemoglobin in a case of acquired hemolytic anemia. *Acta Hematol (Basel)* 1979; 43: 184-88.
52. IBARRA B, GAMBOA F, MORA E, SANCHEZ CORONA J, CASTRO F, VASQUEZ VILLEGAS V, CANTÚ JM. Identificación de dos genes distintos de Talasemia β en una familia mexicana. *Rev. Inv. Clin.* 1984; 36(4): 357-59.
53. SAENZ G, CHAVES M, QUINTANA E, JIMENEZ J, MONTERO PORRAS A. Cuadros de Beta talasemia intermedia: conceptos generales y experiencia nacional. *Rev. Costarric. Cienc. Med.* 1986; 7(2): 183-87.
54. SAENZ G, SANCHEZ G, CHAVES M, BARRANTES A, CASTILLO M, QUESADA O, RODRIGUEZ W, JIMENEZ J, MONTERO A. Síndrome de Beta talasemia menor o heterocigota III: hallazgos en 130 casos. *Rev. Costarric. Cienc. Med.* 1988; 9(1): 1-6.
55. MORALES PERALTA E, GRANDA H. Frecuencia de beta-talasemia en pacientes atendidos en el Hospital Hermanos Almeyras. *Rev. Cuba. Med.* 1992; 31(2): 108-12.
56. BONFIGLIO G. Introducción al estudio de la inmigración europea en el Perú. 1er Seminario sobre poblaciones inmigrantes. Concytec, Lima, 1986.
57. LIE-INJO LUAN ENG AND SADONO. Hemoglobin O (Buginese X) in Sulawesi. *Brit Med J* 1958; 1: 1461-62.
58. RAMOT B, FISCHER S, REMEZ D, SCHNEERSON R, KAHANE D, AGER J. Hemoglobin O in an Arab family: sickle cell Hb O trait. *Brit Med J* 1960; 2: 1262-64.
59. BAGLIONI C, LEHMAN H. Chemical Heterogeneity of Hemoglobin O. *Nature* 1962; 196: 229-32.
60. TCHOLAKOV B, KANCEV KN. New cases of Hemoglobinopathy O Arab in the District of Burgas. *Vatr bol* 1974; 13: 51-54.
61. SCHNEIDER RG, HAGGARD ME, GUSTAVSON LP, BRIMHALL B, JONES RT. Genetic hemoglobin abnormalities in about 9,000 blacks and 7,000 white newborns; Haemoglobin F Dickinson, a new variant. *Brit J Haematol* 1974; 28: 513-24.
62. IBRAHIM SA, MUSTAFA D. Sickle cell Haemoglobin O disease in a Sudanese family. *Brit Med J*, 1967; 3: 715-17.
63. MAEDA K, KINI R, RUCKNAGEL D. Hemoglobin SO Arab and Hemoglobin CO Arab diseases. *Am J Ped Hemat Oncol* 1983; 5: 127-31.
64. MILNER P, MILLER C, GREY R, SEAKINS M, DeJONG W, WENT LN. Hemoglobin O Arab in four negro families and its interaction with Hemoglobin S and Hemoglobin C. *N Eng J Med* 1970; 283: 1417-25.

65. KANTCHEV NK, TCHOLAKOV B, BAGLIONI C, COLOMBO B. Hemoglobin O Arab in Bulgaria. *Nature* 1965; 205: 187-88.
66. KANTCHEV KN, TCHOLAKOV B, CASEY R, LEHMAN H, EL HAZMI M. Twelve families with O Arab in the Burgas District of Bulgaria. Observations on sixteen examples of Hb O Arab - β^0 Thalassemia. *Humangenetik* 1975; 26: 93-97.
67. AUDHUY B, NORTH ML, PINGET M, GALACTEROS F, MAYER S, DORNER M. Double heterozygotic Hb O Arab/ β^+ thalassaemie dans une famille Algerienne. *Nouv Rev Fr Hematol* 1982; 24: 289-94.
68. MORLE F, MORLE L, BAKLOUTI F. The Hb F composition in a Moroccan family with β^0 Thalassemia and Hb O Arab. *Scand J Haematol* 1984; 33: 281-87.
69. EL HAZMI M, LEHMAN H. Human Haemoglobins and Haemoglobinopathies in Arabia: Hb O Arab in Saudi Arabia. *Acta Haemat* 1980; 63: 268-73.
70. SHARMA RS, WILLIAMS SL, BAPTIST NG, FISCHER WK, THOMPSON OP. Haemoglobin C and Haemoglobin O Arab - Thalassemia in families of Greek origin. *Pathology* 1976; 8: 849-93.
71. KLINGERSMITH WC, DANISH EH, DOVER GJ, WAGNER HN. Delineation of peripheral bone infarcts in a child with a rare Hemoglobinopathy (S/O Arab) and purpura fulminans: Case report. *J Nucl Med* 1976; 17: 1062-64.
72. GILMAN P, ABEL A. Acute splenic sequestration in Hemoglobin sickle O/Arab disease. *Johns Hopkins Med J.* 1980; 146: 285-88.
73. DAVID J. Hemoglobin S O Arabia disease in a black American. *Am J Med Sci* 1973; 6: 2647-74.
74. VELLA F, BEALE D, JEHMAN H. Hemoglobin O Arab in Sudanese. *Nature* 1966; 209: 308-09.
75. BARAKAT A, MARENGO-ROWE AJ, GAFFNEY PJ, HUNSTSMAN RG, LEHMAN H. Hemoglobin O Arab in Egypt and Aden: Possible errors resulting from the use of hemoglobins variants as genetic markers in population surveys. *Z Morphol Anthropol* 1967; 59: 100-03.
76. ATWATER J, RAGAN J. Hemoglobin O Arab trait in three generations of an American negro family. *Abst 10th Cong Int Soc Hematol, Stockholm, 1964.*
77. MYAJI T, OHBA Y, YAMAMOTO K, SHIBATA S, IUCHI I, TAKENAKA M. Japanese Hemoglobin variant. *Nature* 1968; 217: 89-90.
78. ARENDS T, GARLIN G, GUEVARA JM, AMESTY C, PEREZ-BANDES O, LORKIN PA, LEHMAN H, CASTILLO O. Hemoglobin Hofu associated with beta Thalassemia. *Acta Hematol Basel* 1983; 73(1): 51-54.
79. MARTIN G, VILLEGAS A, CALERO F, PORRES A, ESPINOS D. Two new families with Hemoglobin Hofu discovered in Spain. *Hematol. Pavia* 1988; 73(2): 115-18.
80. OHBA Y, MATSUOKA M, FUYUNO K, NISHIJIMA S, MIYAJI T. Further studies on Hemoglobin Hofu, beta 126 (H4) Val replaced by Glu with special reference to its stability. *hemoglobin* 1981; 5(1): 89-95.
81. YOKOTA E, SUGIHARA J, KAGIMOTO M, NAITO E, MATSUO T, IMAMURA T, YAMADA H, IMOTO T. Hemoglobin Hofu: beta 126 (H4) valine-glutamic acid observed in a Japanese family. *Hemoglobin* 1984; 8(6): 627-30.