

T.D.
F/67

CONTRIBUCION EN EL ESTUDIO DE LAS HEMOGLOBINOPARIAS

EN EL NIÑO EN ARABIA SAUDITA

Fadel Mehdi
Universidad de Sevilla
1.992

R. 19372

FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

Prof. Dr. JOSE GONZALEZ HACHERO

41009 - SEVILLA

HOSPITAL UNIVERSITARIO

«VIRGEN MACARENA»

AVDA .DR. FEDRIANI S/N

TELEFS. { 455 74 00. EXT. 1364

437 08 92.

FAX 437 08 92.

JOSE GONZALEZ HACHERO, CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA Y JESUS SANCHEZ CALERO JEFE DE LA SECCION DE HEMATO ONCOLOGIA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN MACARENA" DE SEVILLA.

C E R T I F I C A N

Que D. FADEL MEHDI, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado "CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS HEMOGLINOPATIAS EN EL NIÑO EN ARABIA SAUDITA", por el que opta al Grado de Doctor.

Y para que conste donde convenga firmo el presente certificado en Sevilla a veintitres de Junio de mil novecientos noventa y dos.

Los Directores de la Tesis

CATEDRA DE PEDIATRIA
Y PUERICULTURA
FACULTAD DE MEDICINA
SEVILLA

Fdo. Prof. J. Gonzalez Hachero

Fdo Dr. J. Sanchez Calero

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
BIBLIOTECA CENTRAL

Deposito legal: M. 150 - 214 del libro
de 1992

El Sr. Director de Biblioteca

Rena Doffte

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina, Dpto. de Farmacología, Pediatría y Radiología.

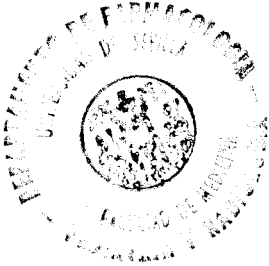
Facultad de Medicina

03-07-92

20 de Julio 1992

03 de Julio

03-07-92



Los hechos quedan, las teorías pasan.

D. Santiago Ramón y Cajal

DEDICATORIA

A mi madre y mi hermano Khalif.

A mi mujer e hijos.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor J. González Hachero, uno de los pilares de la Pediatría española.

Al Dr. J. Sánchez Calero por su inagotable voluntad en aportar más a la Pediatría hematológica.

Al entrañable amigo Ali Saklawi por su colaboración en procesor datos y diseñar gráficas.

A los colegas en el National Guard Hospital-Jeddah/ por su colaboración.

A los pacientes por ser material de estudio.

INDICE

	<u>Pág.</u>
INTRODUCCION	8
HIPOTESIS	120
MATERIAL Y METODO	122
PROTOCOLO	127
RESULTADOS	129
- TABLAS	158
- GRAFICAS	180
- COMENTARIOS ESPECIALES	213
- COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS	216
DISCUSION	222
RESUMEN	231
CONCLUSIONES	235
BIBLIOGRAFIA	239

ABREVIATURAS

Hb: Hemoglobina.

VCM: Volúmen corpuscular medio.

HbCM: Hemoglobina corpuscular media.

RDW: Ancho de distribución de los hematíes.

Retic: Reticulocitos.

Leuco: Leucocitos.

AVC: Accidente vascular cerebral.

GpT: Transaminasa glutámico-pirúvica.

INTRODUCCION

Las hemoglobinopatías forman un gran problema de salud pública en varias partes del mundo.

Actualmente se estima que aproximadamente un 4% de / la población mundial lleva un gen de importancia clínica en cuanto a la alteración de hemoglobina, porque aproximadamente un 70% de los individuos viven en regiones donde abunda esta condición.

Las importantes hemoglobinopatías como alfa (α) y Beta (β) talasemias y la degranocitosis, existen y con alta / frecuencia en Arabia Saudita y otras naciones del Oriente / Medio, este problema de salud pública ha estimulado a muchos investigadores a estudiar y profundizar en el tema llevándolo actualmente a la bioingeniería genética.

Revisión de Hemoglobinopatías

La mutación de las secuencias de ADN que controla la producción de las cadenas de la hemoglobina humana, puede / resultar en un descenso de la síntesis de la cadena globíni- ca o una hemoglobina estructuralmente anormal, esta condi- ción formada se conoce como talasemia.

La variante que resulta del cambio de base en la mo- lécula del ADN puede ser estable o inestable con una hemo- globina normal o alterada para la afinidad del oxígeno, de- pendiendo de la localización o de la clase del aminoácido / sustituido en la molécula de hemoglobina.

Después de la caracterización de hemoglobina S en / 1.959 (Ingram V.M., 1.959), 477 variantes de hemoglobina / fueron identificadas hasta el 1.986 de todo el mundo.

Variedades de Hemoglobina (1.986)

Cadena α	136
Cadena β	245
Cadena γ	42
Cadena δ	17
Deleciones	11
Hbs Fusidas	9
Residuos extendidos	11
2 puntos mutación	<u>6</u>
TOTAL	477

Fueron reportadas de Estados Unidos, Europa y Japón/ y algunos países del tercer mundo (Wrightstone R.N., 1.986).

Muchas de estas variantes son clínicamente importantes, porque ofrecen valiosa información en qué manera la mutación altera la estabilidad y función de la molécula hemoglobínica.

Estructura hemoglobínica: La molécula de la Hb humana es de forma esférica y mide 65 x 55 x 50 Å con un peso molecular de aproximadamente 64500 daltons y es tetramera de cadenas/ polipeptídicas (2α ; $2\text{no-}\alpha$) que son ligadas juntas por / débiles y no-covalentes vínculos, y cada cadena globínica / difiere en sus secuencias de amino-ácidos y es designada / por letras griegas (α , β , γ , etc...) y es constituida por un número variable de amino-ácidos (cadena α 141, $\text{no-}\alpha$ 164 amino-ácidos).

Las hemoglobinas normales son designadas por letras/ capitales:

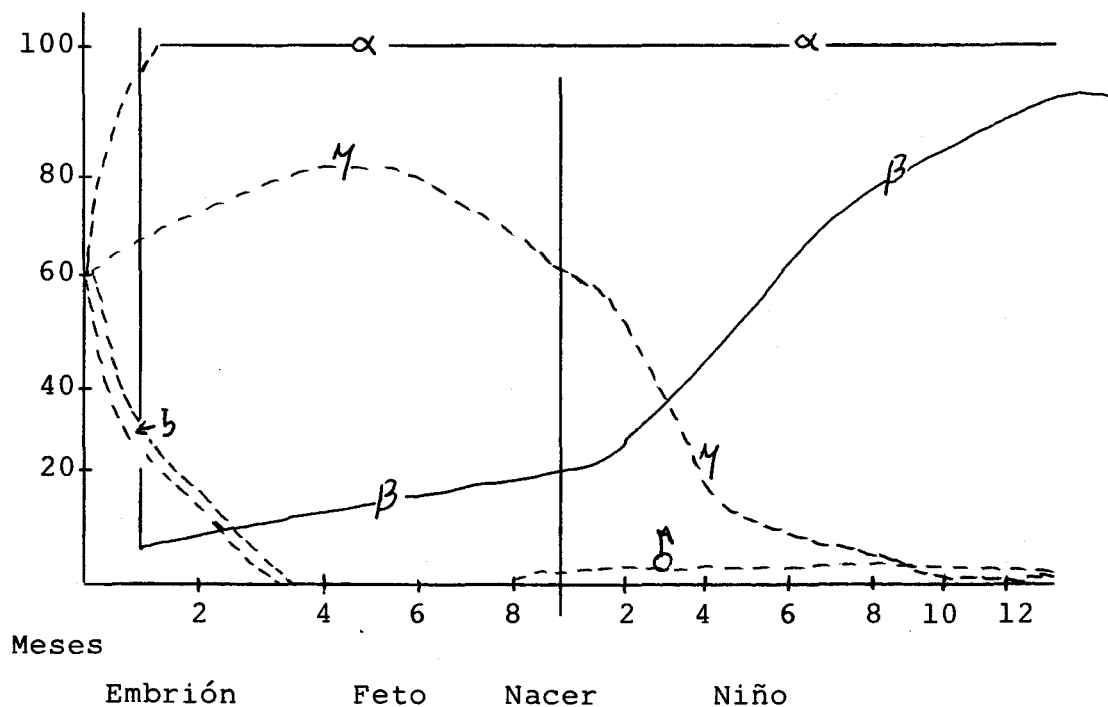
- 1) Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) es la principal Hb del adulto, 95%
- 2) Hb a₂ ($\alpha_2 \mathbf{b}_2$) refiere al menor componente de la Hb normal del adulto y constituye 2-3% de la Hb / total.

3) Hb F o Hb fetal ($\alpha_2 \gamma_2$) es la Hb predominante / del feto y el infante joven, pero es presente en pequeña cantidad ($\approx 2\%$) en el adulto. En adición, se encontró primitivas hemoglobinas en la vida intrauterina llamadas hemoglobinas enbriónicas que contine un tipo único de cadenas de polipéptidos designadas Epsilon (ϵ) y Zeta (ξ), Gomer I ($\xi_1 \epsilon_2$), Gomer 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$) y Portland ($\xi_2 \gamma_2$), pero se conoce poco de las propiedades funcionales de estas hemoglobinas.

Control genético de la síntesis de Hemoglobina

La Hb del embrión humano y feto, manifiesta cambios remarcables en su progreso a varias variedades detectables en el eritrocito humano en estadios sucesivos.

% Cadenas globínicas



- Cambios de la síntesis de la globina humana durante el desarrollo perinatal y neonatal.

Existen por lo menos, 6 tipos de cadenas polipeptídicas ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$) que están envueltas en la síntesis de hemoglobinas diferentes, y esto hace necesario asumir que existen 6 tipos de genes de Hb, y cada uno dirige la producción de un tipo específico de cadena globínica. Las Hemoglobinas mencionadas anteriormente (Gomer 1, Gomer 2 y portland), predominan en la circulación hasta las 8 semanas de vida intrauterina, para ser reemplazadas a partir de este tiempo por la Hb F que alcanza > 80% de la sangre antes/

de las 35 semanas del embarazo, pero su proporción disminuye a partir de este límite en un 3-4% cada semana, por este motivo, la sangre del recién nacido a término, contiene menos Hb F que el prematuro.

Y ya a las 35 semanas de gestación, un pequeño volumen de Hb A comienza a aparecer y el cordón umbilical del / recién nacido a término, contiene de 10-20% de Hb A₁ y después de nacer, la Hb F desciende rápidamente y la Hb A asciende de una manera recíproca, y al cabo del primer año de vida, el nivel normal de Hb F es 1-2%, también se encuentra un pequeño volumen de Hb A₂ que fue sintetizada durante el último trimestre.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Hay 3 desordenes hematológicos principales que resultan de la alteración de la estabilidad molecular y función/ de la molécula hemoglobínica:

- 1) Anemia hemolítica.
- 2) Metahemoglobinemia.
- 3) Eritrocitosis familiar.

Hemólisis puede resultar de dos formas; debido a las hemoglobinas que causan deformación de los glóbulos rojos /

debido a su solubilidad alterada, ej.: Hb S en el estado de deoxigenación, la solubilidad de Hb S (β_6 Glu \rightarrow val) es / 2.5% de la Hb A deoxigenada.

El proceso de la Hb S en la circulación tiene dos / efectos patológicos mayores: 1) El glóbulo rojo deformado, / causa un gran incremento en la viscosidad sanguínea y blo - quea los vasos sanguíneos pequeños, obstruye el flujo san - guíneo y causa isquemia e infarto de tejidos suplidos por / estos vasos sanguíneos bloqueados. 2) Procesos repetidos / conducen a la pérdida de fragmentos de la membrana del gló - bulo rojo y las células adquieren una forma esferocítica y frágil y son removidas rápidamente por el sistema reticulo - endotelial y su destrucción en la circulación resulta en he - molísis tanto a nivel extravascular como intravascular.

La Hb inestable puede producir hemólisis por otra / vía en que la Hb es precipitada intracelularmente con forma - ción de cuerpos de Heinz y esto se pega a la superficie de la membrana del glóbulo rojo por una interacción hidrofóbi - ca, esto resulta en una destrucción prematura de los globu - los rojos ya que estos contienen cuerpos de Heinz que dismi - nuyen la flexibilidad y la filtración, y en su paso a tra - vés del bazo, son removidos selectivamente.

El resultante acortamiento de la vida del glóbulo ro

jo, es responsable de los desordenes hemolíticos de severidad variable.

En el presente, hay unas 120 variantes inestables conocidas y exhiben varios grados de hemolisis dependiendo del tipo y posición del amino-ácido sustituido.

Las hemoglobinas inestables son normalmente inheritadas como dominantes autosómicas, pero hay muchos casos en que la mutación espontánea tuvo lugar y otros miembros de la familia no fueron afectados.

En heterocigóticos, la Hb inestable oscila de 5%-45% y el estado homocigótico no es compatible con vida.

La presencia de cuerpos de Heinz es de valor diagnóstico pero sólo fueron reportados en los casos severos.

En Arabia Saudita, el gen de la drepanocitosis se encuentra en tres areas principales: Qateef y Hofuf en la región este, Khaiber en la región nor-este y Jizan en el suroeste del país donde la prevalencia fue de 27%, 7% y 11% respectivamente.

En adición, ambas deficiencias de G.6.P.D. y talasemia coexisten con alta frecuencia.

La Hb E (β_{26} Glu \rightarrow Lys) fue reportada al nacer por screening Hb SE, también detectada en adultos en la región/este (AL Awamy B.H. y cols. 1.986), esta Hb fue reportada recientemente en el sur-este asiático y su presencia en Arabia Saudita, se debe a la inmigración de personas del lejano este y de musulmanes de Turquía donde su incidencia es / 0.47%.

Otra variante que se encontró es la Hb O-Arab (β_{12} Glu \rightarrow Lys) (Baglioni C. y cols. 1.962), que originalmente / fue encontrada en los árabes del Sinai (Ramot B. y cols. / 1.960), es muy rara pero fue reportada en 5 casos de la provincia este (Al Awamy B.H. y cols. 1.986), en un paciente / del centro y dos del sur del país (El-Hazmi M.A.F., 1.985).

Y la presencia de Hb C ha sido reportada primero en 1.976 indicando un vínculo con Africa (Gelp A.P. y cols., / 1.976), y fue reportada ocasionalmente de la provincia este (Al Awamy B.H. y cols., 1.986).

La frecuencia de Hb D (β_{12} Glu \rightarrow Glu) (Baglioni C., 1.962), en Arabia Saudita y otros países del golfo es extremadamente rara, 3 casos fueron reportados de Riad y sólo 1 de Qatar.

Algunos aspectos de Hemoglobinopatías de relevancia/
particular para Arabia Saudita y otras partes del /
Oriente Medio

Las importantes hemoglobinopatías en Arabia Saudita/ y otras naciones del Oriente Medio son la drepanocitosis o Hb SS, α y β -talasemias.

Drepanocitosis: Es ampliamente dispersada en Arabia Saudita y en el Oriente Medio (El-Hazmi M.A.F., 1.979; El-Hazmi M.A.F., 1.982). Es extremadamente común en la región/ este de Arabia Saudita, ocurre esporádicamente en otras partes del país, y uno de sus aspectos difíciles es su marcada variabilidad de sus manifestaciones clínicas (Schechter A.N y cols., 1.987).

No se conocen por completo los factores responsables de esta diversidad fenotípica, pero 2 variedades se conocen por seguro como vimos en otros estudios bien documentados:/ la concurrencia de α -talasemia y el nivel de producción de Hb F, ya que estos 2 factores se consideran como modificadores del fenotipo de la drepanocitosis y ambos son particularmente relacionados con los pacientes saudís.

El primer informe de la moderada forma de drepanocitosis asociada con insólitos elevados niveles de Hb F en el

rango de 15-25%, llegó de Kuwait (Ali S.A., 1.970). Casos / similares fueron descritos en el Oasis de Qatif en el este del Reino Saudita; en esta población el alto nivel de Hb F/ es una regla más que excepción y esto explica el moderado / curso de la enfermedad comparado con la población africana/ (Perrine, R.P. y cols., 1.972). Aparte de las pocas crisis que sufren estos pacientes, tienen un nivel de hemoglobina/ más alto, de Reticulocitos más bajo y la esplenomegalia per siste más allá de la edad infantil.

El mismo fenómeno fue observado recientemente en / Iran (Haghshenass M. y cols., 1.977), Orissa e India Cen -- tral en la India (Kar B.C. y cols., 1.986).

En todas estas poblaciones, la mayoría de los pacien tes con drepanocitosis tienen un insólito alto nivel de Hb F y un fenotipo clínico moderado. Por último, el elevado ni vel de Hb F encontrado en el este de Arabia Saudita e India central, parece deberse más que nada a la actividad del gen G gamma en el gen Cluster de la globina β (Perrine R.P. y cols., 1.972).

α -talasemia: La Hb normal del adulto tiene 2 cade nas α y 2 β ($\alpha_2 \beta_2$). El gen de la globina α en el cromo soma 16, normalmente tiene 2 genes α funcionales designa -

dos α_2 y α_1 , en otras palabras, el gen haplotipo de la / globina normal α puede escribirse $\alpha\alpha$, representando los genes α_2 y α_1 respectivamente.

Un individuo normal tiene un genotipo $\alpha\alpha/\alpha\alpha$. / Cuando no se produce una globina normal α del gen α en el complejo del cromosoma 16, se llama α^0 talasemia y cuando la producción es reducida, se refiere al estado llamado α^+ talasemia.

La importancia clínica del fenotipo de α talasemia/ son los estados homocigotas para α^0 talasemia, que causa muerte intrauterina y la Hb Bart's del síndrome de Hidrops/ fetalis, y la enfermedad de la Hb-H que suele resultar del estado compuesto heterocigota para α^0 talasemia y α^+ ta-
lasemia.

La primera señal de que α -talasemia puede ser co-
mún en Arabia Saudita, llegó del trabajo de Mc Niel quien / en 1.971, reportó la enfermedad de la Hemoglobina-H en la / población de Qatif, ciudad del este de la península arábiga (Mc Niel J.R., 1.971), por esta razón se analizó el patrón/ de la Hb de los recién nacidos de esta población y se encon-
tró alrededor del 65% de ellos con un elevado nivel de Hemo-
globina-H Bart's al nacer como indicador válido para la pre-
sencia de α -talasemia (Pembrey M.E. y cols., 1.975), esto

era y hasta el presente, la más alta incidencia de α -talasemia jamás reportada en cualquier población.

Y cuando la tecnología del ADN fue al alcance, se reanalizó la α -talasemia, en el este de Arabia Saudita, y se observó 2 formas moleculares mayores para que esta condición ocurriese en la población (Pressley L. y cols., 1.980), aproximadamente un 45% son heterocigotas para la forma de delección de α^+ talasemia ($-\alpha/\alpha\alpha$) y 15% son portadores de la forma no deleción de α -talasemia ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$), y α^0 talasemia no fue observada en la población saudita y por consiguiente la Hb Bart's del síndrome hidrops fetalis es muy rara.

β -talasemia: Es ampliamente dispersada en el Oriente Medio y bien conocida en Arabia Saudita (Pembrey M.E. y cols.. 1.980; El-Hazmi M.A.F., 1.982). Alrededor del mundo, más de 40 mutaciones diferentes fueron descritas en pacientes con esta condición (Nienhmis A.W. y cols., 1.984; Weatherall D.J. y cols., 1.988). Esto incluye deleciones, puntos de mutación, cambios de base que interfieren con el procesamiento del RNA mensajero.

Formas moderadas de homocigotas para β -talasemia, parece que es más común en el Oriente Medio, por lo menos algunas serán el resultado de la interacción de la coexis -

tencia de α -talasemia que modera el curso del homocigota / de β -talasemia, otras pueden reflejar una acentuada propensidad para producir Hb F, y aún otras pueden ser el resultado de mutaciones que causan un defecto moderado en la síntesis de la cadena β . Todos estos mecanismos son ya bien documentados como bases para las formas moderadas de β -talasemia en las poblaciones europeas (Wainscoat J.S. y cols., / 1.987).

Frecuencia de Hb S, α y β -talasemia en Arabia Sau-
dita. Valores nacionales preliminares

La frecuencia de la Hb S, α^1 talasemia (tipo que indica fenotípicamente la forma severa de α -talasemia debida a los genotipos - $\alpha / -\alpha$ o - $\alpha / \alpha \alpha^T$), y β -talasemia, / fue determinada sobre 1.000 sujetos saudis de la población/ este del país, provincia que representa todas las regiones de Arabia Saudita, ya que es una zona militar y está habitada por gente de diferentes áreas.

Las incidencias fueron 0.068 para Hb S, 0.065 para / α^1 -talasemia y 0.035 para β -talasemia. Estos valores difieren de otros estudios de la península arábiga en que Arabia Saudita, tiene la más alta incidencia de Hb S y β -talasemia.

semia, pero la más baja de α^1 -talasemia.

Este estudio fue realizado en King Abdul Aziz Naval/ Base Hospital-Jubail, donde fue estudiada una población mixta de varones y hembras de todas edades, representativa de toda Arabia Saudita, ya que se realizó en 34 ciudades usando Riad como punto de referencia céntrica, y más de la mitad de las muestras venían del nor-este (30%) o del sur-oeste (28%) y esto era empectado porque son las dos regiones / más habitadas del pais.

Muestras de sangre fueron obtenidas de los 1.000 pacientes saudis que acudían al Hospital Militar de la Base / Naval de Jubail, los parámetros hematológicos y el screning para Hb S fueron realizados y todas las muestras que tenían valor de Hb CM < 24 pg fueron seleccionadas para posteriores análisis para determinar la frecuencia de los genes de talamesia en esta población, y la Hb A₂ fue medida por Hb / electroforética usando Beckman-Agarose gel y a pH de 8.6 / (barbiton buffer), y la ferritina fue estimada en todas las muestras y valores < 10 mcg/L fueron indicadores de anemia/ ferropénica. La Hb S fue medida usando el (Sickle dex) screning test (Ortho Diagnostics) con una precisión diagnóstica de 99.6% y su positividad fue confirmada por Hb electroforé tica usando el mismo método de la Hb A₂.

La frecuencia de genes de talasemia fue determinada/ por el siguiente método: En todas las muestras con Hb CM de 24 pg o menos, fue aplicada la función discriminante de England y Frazor (VCM menos globulos rojos $-(5 \times \text{Hb}) - 3.4$) (England J.M. y Frazor P.M., 1.973), si el resultado está entre 10-15, la causa más probable de esta hipocronía y que / fue soportada por análisis de ADN, es la presencia de gen o genes de talasemia (α^1 o β), y si está entre 15-30, la / causa es una pura deficiencia de hierro.

Y si la calculación indicaba talasemia, el nivel de Hb A₂ era medido y si su valor era $> 3.6\%$ se hacía el diagnóstico de β -talasemia, y si era normal o bajo, un diagnóstico del tipo α^1 -talasemia.

El resultado de este estudio fue que 96 sujetos / (9.6%), tenían una Hb CM < 24 pg y estudiando su Hb A₂, resultó que 62 de ellos eran α^1 talasemia con Hb A₂ $< 3.6\%$ y 34 β -talasemia, con Hb A₂ $> 3.6\%$.

Los parámetros hematológicos asociados con α^1 -talasemia, y portadores de β -talasemia, se muestran en la siguiente tabla donde no se detecta una diferencia significativa entre los fenotipos.

α^1 -talasemia

<u>Núm.</u>	<u>Hb CM (pg)</u>	<u>VCM (fl)</u>	<u>Hb A₂ (%)</u>	<u>Glob.rojosx10¹²dl</u>
62	22.3	70	2.8	5.2

Portador β -talasemia

<u>Núm.</u>	<u>Hb CM (pg)</u>	<u>VCM (fl)</u>	<u>Hb A₂ (%)</u>	<u>Glob.rojosx10¹²dl</u>
34	21.9	68	5.1	5.18

El porcentaje de población con Hb S era de 7.3% y / los niveles de Hb S en portadores era en el rango de 18-45%

Se estima de este dato que pone en evidencia un aumento en el número de heterocigotas para Hb S, α^1 y β -talasemia, y de cada 1.000 recién nacidos, se calcula que 6 / niños nacen homocigotas, por este motivo, programas antenatales de screening y consejo genético son esenciales como el cordón umbilical screening que se debe realizar.

La frecuencia de β -talasemia, es la más alta comparada con otras naciones fronterizas de Arabia Saudita, como Iraq, Jordania, etc... y la frecuencia del tipo α^1 -talasemia es más baja que en estas naciones excepto para Yemen / (White J.M. y cols., 1.986).

Y la alta frecuencia de los 3 defectos genéticos, debe resultar en fenotipos mixtos, por ejemplo α^1 -talasemia/ β -talasemia, o α^1 -talasemia/Hb S, o β -talasemia/Hb S.

En cuanto se refiere al hierro de estos sujetos, se encontró una deficiencia de hierro en 5 β -talasemia (2 / hembras y 3 varones), y se sabe que en β -talasemia, la absorción del hierro es más acentuada por la hemólisis intra-osea y por eso, está indicado que la corriente dieta conteniendo hierro para niños y madres embarazadas necesita que sea evaluada urgentemente.

Y finalmente por interés antropológico, se debe notar que la diferencia en la frecuencia de estas anomalías / en nacionales saudis, comparadas con los Emiratos Arabes / unidos, Yemen y Oman, indica que si los árabes de la península tienen un origen común, la separación debería de suceder desde largo tiempo.

Comparación de las frecuencias de Hb S, α^1 y β -talasemia/
en algunos estados del golfo

	<u>Arabia S.</u>	<u>Emir.Arabes*</u>	<u>Yemen*</u>	<u>Oman*</u>
Núm.	1.000	2.750	1.260	1.050
Hb S	0.068	0.019	0.0095	0.038
α^1 -tal.	0.065	0.165	0.065	0.39
β -tal.	0.035	0.017	0.024	0.024

* Dato recogido de White y cols. 1.986

El reto de la drepanocitosis en Arabia Saudita

El gen de la drepanocitosis es común en el Reino de Arabia Saudita, la incidencia de portadores del gen alcanza un 25% en el este del país y ligeramente menor en el sur y el oeste.

En la región este, la enfermedad es generalmente moderada al ser asociada con altos niveles de Hb F y un haplotipo específico de globina Beta.

En las demás regiones, la enfermedad es generalmente más severa, asociada con bajos niveles de Hb F y un haplotipo africano (Benin) de la globina Beta.

La existencia del gen de la drepanocitosis, fue primero reconocido durante la examinación de empleados en la / Compañía multinacional de petróleo Arabian-American (ARAM - CO) en la provincia este del país, llevado a cabo entre / 1.955 y 1.957, siguiendo esto (Lehman y cols. en 1.963), reportaron una prevalencia de portadores de la enfermedad en los empleados de un 25% de ellos. Pero no antes de 15 años, cuando el primer informe clínico sobre drepanocitosis, llegó de médicos que trabajan para esta compañía.

Ya Gelpi A.P. en 1.970, publicó un informe sobre 150 pacientes quienes fueron vistos entre 1.959 y 1.968 y su observación fue que la drepanocitosis en la población saudita se manifiesta de forma diferente de la africana, y niveles/ de Hb F eran frecuentemente altos y la anemia era moderada. Las crisis dolorosas en huesos y articulaciones era de poca frecuencia, las úlceras de piernas no se veían, la esplenomegalia era común incluso en adultos y un tercio de los sujetos eran >30 años, su informe incluía otros genotipos como drepanocitosis- β^+ -talasemia y drepanocitosis- β^0 -talasemia, pero la mayoría de ellos tenían Hb SS.

Perrine R.P., 1.973, investigó la prevalencia de cálculos biliares en pacientes con Hb SS y reportó sólo 5 casos de un total de 62 (8%), cifra muy baja comparada con / los pacientes africanos donde la incidencia es de 35-50%, y

se piensa que esto es consistente con el moderado proceso / hemolítico en los sujetos saudís, también observó un nivel / de Hb más alto, un recuento de reticulocitos y cifra de bilirrubina más bajos que en los africanos. Y los niveles de Hb F eran altos alrededor del 20% en varones y 25.5% en hembras.

En una revisión de 270 pacientes, 124 de ellos eran niños diagnosticados en los 3 primeros años de vida, 48% / presentaron con anemia, 26% detectados por screening, 24% tenían una variedad de síntomas, y 6% crisis dolorosas, y de las tempranas manifestaciones clínicas que son comunes en / el tipo africano como la dactilitis (Síndrome Mano-pie), sólo ocurría en un 4% de los pacientes estudiados. Síndrome / de tórax agudo un 31%, septicemia un 2%, meningitis un 3%, / no existían secuestación esplénica aguda o úlceras de piernas y un caso de priapismo ha sido reportado.

Hematologicamente, altos niveles de Hb y bajos de reticulocitos fueron otra vez observados y niveles de Hb F varían entre 22 y 27%.

El curso benigno de la enfermedad en pacientes del / este de Arabia Saudita, fue atribuido a la existencia de 2 factores genéticos:

1) Altos niveles de Hb F.

2) Frecuencia de α talasemia.

Sobre el mecanismo del incremento de los niveles de Hb F, varios estudios confirmaron que los pacientes adultos en el este del país, tienen un rango de Hb F entre 15 y 25% (Miller B.A. y cols., 1.987; Serjeant G.R. y Ashcroft M.T., 1.973); y la síntesis de la cadena Gamma en pacientes saudís, es aproximadamente cuatro veces más que en los de Africa o Jamaica, y la sobrevivencia selectiva de células F en la sangre periférica, es un factor más de superar de 3-4 veces los niveles de Hb F.

También la habilidad de sintetizar altos niveles de Hb F parece ligado a un haplotipo específico del gen de la globina B designado ++ - ++ con el Hinc II y Hind III - restricción enzimática -, este haplotipo ha sido demostrado en pacientes saudís (Miller B.A., 1.986; Kutlar A. y cols., / 1.985).

La imagen clínica de la enfermedad en la parte este/ del país, dónde altos niveles de Hb F y caso de deleción de α -talasemia, son comunes hace que la drepanocitosis tenga/ un curso moderado.

En niños diagnosticados al nacer, los niveles de HbF declinan más lentamente y son asociados con altas cifras de Hb y bajas de reticulocitos. Comparados con los africanos / (Perrine R.P. y cols., 1.981; El-Mouzan M.I. y cols., 1.989).

El proceso hemolítico es más lento y esto explica el crecimiento normal de estos niños ya que sus tallas y pesos están muy cerca del 50 percentil y el desarrollo sexual y / la edad ósea son normales.

Ambos altos niveles de Hb F y α -talasemia, conducen a reducir el nivel de Hb S en el volúmen intracelular medio y disminuye el proceso intravascular de la enfermedad, como consecuencia, la función esplénica persiste por más tiempo / (Al-Awamy B. y cols., 1.984; Mallouh A. y cols., 1.984); y la secuestación esplénica aguda (Perrine R.P. y cols., / 1.981) o septicemia por pneumococcus son menos frecuentes / (Wheatherall D.J. y cols., 1.969). En cambio algunas anomalías como osteomielitis por salmonella o el síndrome de tórax agudo son más comunes.

La imagen clínica en el sur-oeste de Arabia Saudita / es diferente ya que tres estudios han sido realizados, dos de Riad -la capital y el centro del país-, y una de la provincia este (El-Mouzan M.I. y cols., 1.989), (Perrine R.P. / y cols., 1.972; Babiker M.A. y Taha S.A., 1.982), compara -

ron las características de pacientes del sur-oeste con los del este, y concluyeron que los que son originalmente del sur-oeste tenían menos niveles de Hb y Hb F y consecuente mente un curso clínico más sintomático. Y dos estudios del sur-oeste también confirmaron hematológica y clínicamente un curso más molesto de la enfermedad (Acquaje J.K. y cols., 1.985; El-Hazmi M.A.F. y Warsy A.S., 1.986), curso muy similar de lo observado en la forma africana de la enfermedad.

Estudios de la globina B de estos enfermos del sur-oeste, mostraron el haplotipo de Benin (Kulozik A.E. y cols., 1.986) y la proximidad geográfica del sur-oeste de la península arábiga con Africa, soporta la noción de que el gen fue importado del continente africano.

Resumiendo, podemos decir que el gen de la Hb S en Arabia Saudita, es observado en dos estructuras cromosomales diferentes:

- 1) El llamado haplotipo asiático (++ - ++) que pudo ser el de la provincia este y cuenta con la gran mayoría de casos del gen de Hb S encontrados en aquella área y es ligado a los niveles altos de Hb F que determinan un curso hematológico y clínico moderado.

- 2) El llamado haplotipo de Benin o africano (----+)/
y se cree que fue importado de la vecina Africa.

Variación regional de la drepanocitosis en Arabia /
Saudita

81 pacientes con drepanocitosis de varias regiones / de Arabia Saudita, fueron examinados valorando sus VCM, HbF y severidad de su enfermedad en King Faisal Specialist Hospital and Research Centre -Riadh. Se observó que pacientes/ de la provincia este tenían menos severidad de síntomas, / más niveles de Hb F y menos valor de VCM que pacientes de / otras regiones y existía una significativa inversa correlación entre Hb F% y el índice de la severidad, y se encontró solamente 2 pacientes de 24 minimamente sintomáticos con / Hb F < 18%, en cambio de los 57 severamente sintomáticos, / 14 (25%) tenían Hb F < 18%, esto confirma el valor protector de un cierto mínimo nivel de Hb F y este efecto modulador se piensa, es debido a su influencia en moderar la gelación de la Hb S deoxigenada (Eaton W.A. y cols., 1.976).

También como en otros estudios, se observó que cuanto más alto el nivel de Hb F, más bajo el cuento de reticulocitos, porque probablemente, el alto nivel de Hb F es aso

ciado con una hemolisis menos severa y menos stress para / la médula osea.

El resultado de este estudio era similar del de Po - wars y cols., 1.984, quienes demostraron que un umbral de / 10% de Hb F es suficiente para proteger de insuficiencia de organos mayores y de la necrosis aséptica osea, en cambio / se necesita un umbral de 20% para proteger de las crisis / clínicas repetidas.

A parte de la Hb F, el índice de severidad se evaluó en relación con el cuento reticulocitario que estaba en el rango de 8,9% en los pacientes de la provincia esta que curaban la moderada forma de la enfermedad, y de 17,7% de los otros que padecían de la forma más acentuada.

También el parámetro del VCM era incluido como índice de severidad y tenía una relación inversa con la Hb F, / pero por el reflejo posible de la β -talasemia en los valores de VCM, fueron excluidos los posibles casos de S- β -talasemia y la posibilidad de deficiencia de hierro también / fue excluda mediante el estudio del nivel de ferritina, dato confirmado mediante estudios recientes en el oeste del / pais.

Sobre la significancia clínica de la ferritina encon

trándose normal en pacientes de todas edades y de ambos sexos (Ganeshaguru K. y cols., 1.984).

El resultado fue que pacientes del este de Arabia / Saudita inclinan a tener una cifra media de VCM de 82,9 / comparados con estos de otras partes del país 87,9 con una $p < 0,005$ y la causa más probable de la diferencia es la / prevalencia de α -talasemia en la provincia este donde alcanza del 52 al 77% de sujetos que portan el gen α -talasemia, detectados por método analítico sensible incluyendo hibridización de ADN.

Portadores de Hb S. Su origen, prevalencia e implicaciones clínicas

El estado de portador, resulta de la situación heterocigota para el gen de Hb S, estando ampliamente distribuido entre la raza humana, y la implicación más importante de esta situación de portador, es la genética, ya que el portador del gen de Hb S al contraer matrimonio con otro portador, la probabilidad de tener un hijo homocigota para el / gen es del 25% en cada embarazo, de aquí la implantación de varios programas para identificar portadores de Hb S, seguida de consejo genético y diagnóstico prenatal de las pare -

jas a riesgo, constituye actualmente el mayor gol de las autoridades sanitarias de muchos países en desarrollo donde / abunda el gen de la Hb S.

A pesar de que el estado portador de Hb S se considera benigno, existen evidencias convincentes de que la ocu - rrencia de ciertas anormalidades como la hipotenuria, hema - turia, bacteriuria e infarto esplénico en individuos expues - tos a grandes altitudes (Lane P.A. y cols., 1.985).

Evolución genética de la Hb S: El origen exacto del gen de la Hb S ha sido sujetado a considerable especulación. Se pensó que se diseminó a otras partes del mundo a través / de movimiento de pueblos del territorio africano (la región de más alta concentración del gen de la Hb S), durante la / era de la esclavitud, hacia el norte y sur de América, El / Caribe, el Mediterráneo y el próximo Oriente (Lehman H., / 1.954).

En cambio, otros investigadores sugieren que el foco de la concentración del gen de la Hb S, era Asia más que / Africa (Kamel K., y Awany A.Y., 1.965), estos autores pien - san que el gen se originó de tribus primitivas y de que sus rasgos eran como procedentes de la India, el Sur de Arabia / Saudita, Persia, Egipto, Sardinia y Mónaco.

En los años recientes, una nueva era para comprender la evolución genética de la Hb S se abrió con el estudio / del mapa genético usando restricción analítica endonucleasa del ADN celular sobre el gen de la globina B^S, y por lo menos, 2 genes B^S diferentes fueron identificados: El prevalente en Africa oeste y afro-americanos, es con DNA similar del gen prevalente en el Mediterráneo.

En cambio, el gen encontrado en Africa este, consiste de un DNA diferente del de Africa oeste, pero similar / del gen encontrado en Arabia Saudita y la India.

Prevalencia de la Hb S: Distribución global

Se sabe actualmente de la distribución geográfica de la Hb S, que la más alta frecuencia ocurre en algunas poblaciones de Africa e India dónde un 40-50% de individuos en / algunas tribus son portadores del gen (Lehman H., 1.954), y la relativa incidencia genética en varias partes del mundo, está representada en la siguiente tabla:

Estados Unidos	8 - 9%
Africa	20 -40%
Turquía	10 -25%
Sicilia, Chipre, Grecia	32%
Sur de India	25%
Arabia Saudita:	
Este	24%
Sur	11%
Oeste	27%

Incidencia de portadores de Hb S en Arabia Saudita

En 1.963, Lehman H. y cols., descubrieron la presencia del gen de la Hb S en alta frecuencia en la provincia / este de Arabia Saudita, observación confirmada posteriormente por varios autores (El-Hazmi M.A.F., 1.982; Al-Awany B./ y cols., 1.984).

Existen 3 reservorios principales del gen de la Hb S en Arabia Saudita: Qatef y Hofuf en el este, Khaiber en el nor-oeste y Jizan en el sur-oeste. Estas localizaciones fueron principalmente agrícolas y endémicas de malaria. La prevalencia aproximada es de 25-30%.

Portadores de Hb S y malaria

Hace 20 años, Allison A.C., 1.984 postuló que el ge-

notipo heterocigota (AS) protege su portador contra la infección de la malaria falciparum, y numerosos estudios epidemiológicos soportaron la teoría de Allison y demostraron la frecuente asociación del gen con la localización del parásito, así como el bajo recuento parasitario y el bajo índice/ de mortalidad en los portadores heterocigotas del gen, y el posible mecanismo de protección es que el parásito consume/ el oxígeno del glóbulo rojo causándole deoxigenación y cambios de su forma haciendo más fácil su fagocitosis y así interrumpe el ciclo de la infección. Consecuentemente, la parasitemia es menos frecuente y menos densa y muerte por malaria es relativamente común en los portadores heterocigotas (Power H.W., 1.975).

Portadores de Hb S y talasemia

Portadores de la Hb S, pueden tener al mismo tiempo/ un defecto estructural de la cadena globínica α y lo más / prevalente es la co-existencia de Hb-AS con uno de los síndromes de α -talasemia, particularmente en áreas donde los genes para α -talasemia y Hb S existen con alta frecuencia/ (Pembrey M.E. y cols., 1.975; Al-Awamy B.H. y Niazi G.A., / 1.987).

La concurrencia de α -talasemia, tiene un efecto be-

neficioso ya que disminuye la cantidad de Hb S en los heterocigotas AS y causa microcitosis y las consecuencias clínicas de esta mezcla genética se espera ser benigna como las vistas en Hb-AS. En cambio, la co-existencia del gen de Hb S con la β^0 o β^+ talasemia, resulta en Hb S- β^0 talasemia o Hb S- β^+ talasemia y es habitualmente asociada con anemia hemolítica y variedad de complicaciones vaso-oclusivas.

La Hb S- β^+ talasemia, es caracterizada por la presencia de un 10-30% de Hb-A en adición de Hb S y normalmente un elevado nivel de Hb-A₂.

La Hb S- β^0 talasemia y homocigotas Hb-SS, tienen una idéntica Hb electroforética y las 2 condiciones, solo se pueden diferenciar a través de estudios familiares o por síntesis de cadena globínica.

Aspectos laboratorios de portadores de Hb S

La electroforesis por acetato celulosa, revela la presencia de aproximadamente 60% de Hb A, 35% de Hb S y cantidad normal de Hb A₂ y Hb F. El nivel de Hb circulante es normal. El glóbulo rojo tiene talla y forma normales. No reticulocitosis anormal y la vida media del eritrocito es normal. Los cambios anabólicos y catabólicos relacionados con el gen son normales tanto cuantitativo como cualitativamente.

te. Los leucocitos, plaquetas y células de la médula osea / son normales tanto en número como en proporciones. Puede haber algunas anormalidades no hematológicas como baja gravedad específica urinaria debido a la pérdida del poder de / concentración a nivel del túbulo renal y hematuria.

Resumiendo, la severidad de las manifestaciones laboratorias o clínicas dependen de:

- 1.- La concentración de Hb S en el globulo rojo.
- 2.- La concentración de otras hemoglobinas presentes, ej.: Hb F.
- 3.- La presencia de otras anormalidades eritrocitarias como ferropenia y deficiencia de folato o talasemia o ambos.

Implicaciones clínicas de portadores de Hb S

Personas heterocigotas para la Hb S, son habitualmente asintomáticas. Varios estudios en grandes poblaciones, / sugieren que el estado portador no repercute en la sobrevivencia (Sears D.A., 1.978), y no existe diferencia en la / mortalidad y morbilidad entre personas sanas y heterocigotas A-S, o aumento en la frecuencia de hospitalización en / esta población de acuerdo con el informe de la OMS-1.966 /

(World Health Organization Scient. Fic. Group. 1.966).

Y se cuestionó si era necesario diagnosticar Hb-AS, / particularmente cuando la Hb electroforética no era disponible ampliamente, pero hay evidencias convincentes de que estas personas pueden sufrir complicaciones bajo condiciones/ anóxicas extremas, como episodios de vaso-oclusión similares de los que sufren los homocigotas SS.

Los organos más suceptibles son el bazo, médula renal, debido a la escasa circulación capilar en estos organos y son fácilmente afectados por cualquier cambio como hipoxia, cambios de Ph, etc.

Complicaciones de Hb-AS. Hematuria

Desde el descubrimiento del primer caso de hematuria secundario a la hemoglobinopatía AS en 1.948, más de 250 casos han sido reportados (Goodman M.S. y Jacobs J.A., 1.983) y algunos requieren transfusiones debido a la hematuria masiva que tienen.

Hipostenuria: El defecto en el mecanismo de concentrar orina es el más común como anomalía renal en estas personas, y la patogénesis es la persistente oclusión vascular en la vasa recta que suple las asas largas de Hende de la /

nefrona yuxtamedular.

Estas asas son responsables de la habilidad concentradora del riñón. Al principio, el defecto es reversible / pero a veces se hace estructural e irreversible (Cochran / T.R. Jr., 1.963)

Necrosis renal papilar: Se atribuye al ambiente / acidótico, hipertónico e hipóxico del riñón.

Infección urinaria: Pielonefritis y bacteriuria son comunes durante el embarazo (Tuck S.M. y Studd J.W.W., 1983), también una bacteriuria asintomática fue reportada en mujeres no embarazadas.

Síndrome esplénico: Desde 1.950, numerosos informes / de infarto esplénico debido a grandes altitudes, aparecen / en personas heterocigotas que viajan en aviones no presionados a altitudes que superan los 10.000 pies, y estos que escalan montañas de altitud similar. En cuanto a raza, los / blancos son más susceptibles al síndrome esplénico a moderadas o altas altitudes.

Complicaciones raras:

- Pulmonar: infarto, vaso-oclusión, neumonía (Israil R.H. y Salepante J.S., 1.979).

- Cardíaca: Cardiomiopatías
- Ocular: Retinopatía proliferativa.
- Neurológica: Ligero descenso del coeficiente de inteligencia (Osuntokun B.O., 1.981).
- Durante el embarazo: infección urinaria, bacteriuria asintomática, anemia refractoria, toxemia del embarazo, aumento de la / mortalidad perinatal, comprometer la fertilidad y recién nacidos pequeños/ para su edad gestacional (Tuck S.M., / 1.983).

Anestesia y complicaciones quirúrgicas:

Durante anestesia general, Hb-AS puede sufrir crisis y en raros casos muy serias (Konotev-Ahulu F.I.D., 1.969).

Lesiones óseas y de articulaciones:

Como la necrosis aséptica de la cabeza del fémur y / espondilitis por salmonella son raras (Sears D.A., 1.978).

Priapismo:

Es una complicación de los homocigotas, pero puede /

ocurrir en heterocigotas (Martinez M. y cols., 1.969).

Prevención de las complicaciones en Hb S

Se estima que hay 60 millones de heterocigotas para el gen de Hb S en el mundo (Community Control of hereditary anemias-who 1.983).

La OMS sugirió una nueva y simple técnica para diagnosticar y detectar portadores del gen de Hb S y que las autoridades sanitarias deberían incluir en programas de control estratégico en las áreas de alta prevalencia.

En años recientes se hacía el screening control de los recién nacidos a través de muestras del cordón umbilical resultando un mejor pronóstico de este disorden y mejor identificación de los portadores, haciendo posible una estrategia preventiva a través del consejo genético en el futuro.

Variedad de la drepanocitosis en la provincia este / de Arabia Saudita

La variedad de la drepanocitosis en pacientes de diferentes partes del mundo es bien reconocida, pero el meca-

nismo no siempre es conocido, y se cree que factores genéticos, de combinación y ambientales alteran la expresión / clínica y hematológica de esta enfermedad (Pearson H.A. y / cols., 1.974; Powers D., 1.975).

La discrepancia entre dos áreas del mismo país de / 1.500 Km. de distancia entre ellas, condujo a investigar / más sobre el tema, y uno de estos estudios fue en 1.982 mediante un screening programa para drepanocitosis llevado a / cabo por la Universidad King Faisal de Dammam, la capital / de la provincia este de Arabia Saudita, este trabajo brindó la oportunidad de realizar un prospectivo y comparativo estudio de dos grupos de pacientes con dos fondos diferentes: uno del sur-oeste y el otro del este, pero todos ellos fueron nacidos en la provincia este y vivían en el mismo ambiente durante el período del estudio.

Diagnóstico de Hb SS fue hecho basado en electroforesis acetato celulosa y confirmado por electroforesis Agar / gel en visitas subsiguientes, Hb F y A₂ fueron estimadas, y al mismo tiempo del análisis, el paciente del sur-oeste fue comparado por el mismo sexo, fecha de nacimiento, diagnóstico y tiempo de seguimiento con un paciente del este, el número fue 28 para cada grupo y el tiempo de seguimiento era / 4 años.

También fueron anotados los detalles del ambiente del niño, padres y su nivel de educación, tipo de acomodación, profesión, ingreso y dieta del paciente.

Comparados con los de la provincia este, los del / sur-oeste tenían niveles de Hb más bajos, eran más predispuestos para infecciones severas y necesitaban más transfusiones sanguíneas e ingresos hospitalarios, y en esto eran / muy similares de los pacientes americanos y jamaicanos / (O'Brien R.T. y cols., 1.976; Baimbridge R. y cols., 1.985). En cambio los del este, tenían un curso clínico muy moderado.

Es interesante en este estudio que dos grupos de niños de origen étnico diferente pero viven en el mismo ambiente y expresan la enfermedad de manera distinta, tanto / hematológica como clínicamente, esto significa que los factores ambientales como el clima, la exposición a agentes infecciosos y el tipo de atención médica, juegan menos roles que los factores genéticos en la determinación de la severidad de la drepanocitosis.

Portadores de drepanocitosis en la provincia este de Arabia Saudita y el efecto de la concurrencia de α -talasemia

Más de 38 años atrás, Ituno reportó que el eritrocito maduro del portador de drepanocitosis (Hb AS), contiene/ una cantidad variable de Hb S oscilando entre 25-45% (Itano H.A., 1.953).

Mapas de estudios bioquímicos y genéticos (Steinberg M.H., 1.975; Kan Y.W. y Dozy A.M., 1.978), demostraron que la coexistencia de α -talasemia disminuye los niveles de / Hb S en los heterocigotas y causa microcitosis del eritrocito.

En el este del país, ambos portadores de drepanocitosis y α -talasemia, son muy abundantes en el área de Damman, Qatif y Hofuf (El-Hazmi M.A.F., 1.982; Al-Awamy B.H. y cols. 1.984), y la interacción entre los dos genes anormales de / la globina es común.

Estudiando 126 padres asintomáticos portadores de / drepanocitosis e investigando los niveles de sus Hb S, se / la encontró oscilando entre 18 y 48%, apuntando que la variación en la cantidad de Hb S en estos pacientes heterocigotas, puede explicarse en la base del número activo del /

gen Hb α (Itano H.A., 1.953; Lehman H., 1.970).

Varios trabajadores en el tema concluyeron que las 2 cifras más bajas de Hb S $< 31\%$ y 31-38%, son debidas a la coexistencia de los genes de α -talasemia (Wrightstone R.N./ y cols., 1.968; El-Hazmi M.A.F., 1.985; Brittenham G., 1979; Brittenham G. y cols., 1.979).

Una variación en la dosis del gen α parece que afecta el porcentaje de la mutación de la cadena B en los heterocigotas, principalmente por el mecanismo de control post-translacional y es razonable de asumir que valores bajos de VCM y Hb CM en la ausencia de deficiencia de hierro en algunos pacientes, son debidos a la interacción de varios tipos de genes de talasemia con el gen de la drepanocitosis.

Genes y moléculas pobres en Hemoglobinopatías

Dos métodos para diagnóstico prenatal de disordenes/ heredados de hemoglobinopatías en el primer trimestre de / gestación, son posibles:

- 1) Performar síntesis de cadena globínica estimando/ la relación β/γ , usando globulos rojos fetales/ para determinar si el feto sintetiza el volúmen /

apropiado de cadena globínica compatible con el /
estado de embarazo al tiempo de la investigación.

- 2) Análisis de DNA para determinar si el gen globínico o secuencias adjuntas son normales o muestran /
características de enfermedad usando células /
amnióticas o trofoblásticas obtenidas por biopsia
de billis coriónicas.

Las hemoglobinopatías son altamente idóneas para /
diagnóstico prenatal porque existen en muy conocidos grupos
de la población total y un screening adecuado es disponible /
para definir las lesiones moleculares en la pareja a ries -
go.

El diagnóstico prenatal de los varios tipos de hemo-
globinopatías pueda ahora ser performado con sangre fetal, /
células DNA del líquido amniótico del feto y DNA de las bi-
llis cariónicas fetales, ya que la detección de hemoglobino
patías en útero es ahora aceptado como medida efectiva en /
reducir su impacto en muchas poblaciones donde existen con
alta frecuencia (Weatherall D.J. y cols., 1.985).

A pesar del alto costo de sentar un mapa genético, /
la evaluación de data de diferentes centros del mundo mues-
tra una considerable ganancia en términos económicos como /

sanitarios y al mismo tiempo salvar a muchas familias de su frimiento innecesario.

Centros de diagnóstico prenatal existen actualmente en Australia, Canadá, Chipre, Dinamarca, Francia, Alemania, Turquía, Grecia, Italia, Reino Unido y Estados Unidos, y el número de casos examinados en estos Centros está aumentando, y el número de recién nacidos homocigotas por hemoglobinopatía común ha ido descendiendo en un 50-80% de acuerdo / con el informe de la OMS, 1.983 (World Health Organization. Report on Community Control of hereditary anemias - 1.983).

El concepto de injertar un gen funcional dentro de / tejidos relevantes donde puede responder a un estímulo fisiológico normal dentro del cuerpo, es nuevo, y la introducción con éxito del gen dentro de embriones de ratas, indica que la transferencia de ciertos genes en los seres humanos puede ser técnicamente alcanzable (Rubin E.M. y cols., / 1.988).

Pero antes de embarcarse en pruebas clínicas, los / asuntos legales, éticos, sociales y religiosos tienen que / ser considerados, y a pesar de estas trabas que necesitan / solución, la terapia genética es una gran promesa y puede / ser el método de tratamiento para ambas drepanocitosis y talasemias.

Hb S en Arabia Saudita. Expresión bioquímica

En un trabajo realizado en la provincia este de Arabia Saudita, en 38 varones y 17 hembras, todos ellos homocigotas para Hb S, y estudiando las funciones hepáticas y renal, se les encontró ligeramente alteradas, manifestadas / por el aumento en la bilirrubina directa, las fosfatasas al_{calinas}, la transaminasa glutámico-oxa y descenso en el nivel de colesterol, trigleceridos, creatinina y urea. Un aumento significativo del ácido úrico se detectó en algunos / pacientes.

Otros parámetros incluyendo proteínas totales, albúmina, transaminasa glutámico-pirúvica (SGPT), glucosa y / electrolitos, no mostraban una variación significativa.

Los resultados de otro grupo de 73 varones y 138 hembras todos ellos heterocigotas para la Hb S, corresponden / estrechamente a los de individuos normales (El-Hazmi M.A.F. y cols., 1.988; Saudi Medical Journal 9 (1): 66-71).

Drepanocitosis e infecciones

Las infecciones bacterianas son consideradas como la

causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes, particularmente niños con drepanocitosis. Infecciones incluyen / neumonía, meningitis, osteomielitis, pielonefritis y sepsis generales son más prevalentes con esta anormalidad genética que en individuos normales y con más prevalencia en niños / que en mayores (Overturf G.D. y cols., 1.977; Pearson H.A., 1.977; Barret-Conner E., 1.971; Adeyokunnu A.A. y Hendrichse R.G., 1.980; Hennberger P.K. y cols., 1.983; Onwubahli / J.K., 1.983).

Las causas más comunes de infecciones severas en hemoglobinopatías incluyen diplococcus, estafilococcus, pneumococcus, salmonella y estreptococcus.

Investigaciones múltiples condujeron a determinar / que los defectos posibles en los mecanismos de defensa son: 1) La asplenia funcional; 2) Defectos en la vía alternativa y la actividad opsonizante y fagocitosis del estreptococo, / estafilococo y salmonella en pacientes de drepanocitosis, / son considerados como factores importantes que predisponen / estos pacientes a la bacteremia. En cambio, una asociación / beneficiosa se demostró entre el gen de la drepanocitosis y la malaria y que la Hb S proporciona una resistencia natural contra el parásito y de allí se habló de la población / selecta en algunos países de Africa donde abunda la malaria de forma endémica y donde se dan las cifras más altas de /

mortalidad infantil por este parásito antes del tiempo de / la profilaxis, y posteriormente se encontró que los niños / que sobrevivían a la malaria eran enfermos o portadores de la Hb S.

El curso de infecciones tiene la tendencia de ser se vero y se complica por la anemia y las crisis infartivas. / La prevalencia de la localización de las infecciones y su - ceptibilidad a varios organismos, varían con los diferentes grupos de edad. En la edad pediátrica, la infección es con frecuencia septicemia, particularmente neumocócica (Samuels Reid J.H., 1.984; Landesman S.H. y cols., 1.982).

La patogénesis de las infecciones

Se explica por el daño tisular causado por el eritro cito que pierde su deformidad resultando en una aumentada / fragilidad mecánica causando un estado hemolítico crónico, / y el glóbulo rojo en la drepanocitosis se hace rígido cuando se deoxigena y se agrega a la microcirculación bloqueando de esta manera los vasos sanguíneos (Weatherall D.J. y / Clegg J.B., 1.981).

El bloqueo de los vasos aferentes, conduce a una hipoxia del órgano, mientras el bloqueo de los vasos eferentes causa secuestro de células rojas dentro del órgano.

El primer mecanismo es más común y lleva a crisis dolorosas mientras el último ocurre comunmente en el bazo y el hígado.

En adicción, la hipoxia prolongada lleva a la muerte celular y el progresivo daño que causa este proceso a los / órganos, aumenta la susceptibilidad a las infecciones. Los / tejidos dañados pueden ser el sitio propio para el crecimiento de ciertas bacterias como la salmonella y el neumococo, dos organismos que prefieren crecer en un medio de tensión reducida de oxígeno, esto es un factor posible del aumento de prevalencia de osteomielitis por salmonella en estos pacientes y que es 100 veces más que en individuos normales (Adejokunnu A.A. y Hendrickse R.G., 1.980).

En individuos normales, el bazo, los anticuerpos, el complemento, la opsonización y los leucocitos polimorfonucleares, juegan el mayor role en proporcionar defensa contra la invasión bacteriana.

Función esplénica

En pacientes con drepanocitosis, el bazo aumenta de tamaño en muchos de ellos y su circulación se ve afectada / ya que las células rojas drepanocíticas no atraviesan las / cuerdas de Billroth en el bazo, y la secuestración espléni-

ca y su disfunción es el resultado y las progresivas crisis vaso-oclusivas pueden, de una manera irreversible infartar/ el bazo llevando a una asplenia, estado que se manifiesta / por su incapacidad de remover los cuerpos de Howell-Jolly / de la curculación y la insuficiencia de prevenir infeccio - nes severas (Pearson H.A. y cols., 1.969; Casper T.J. y / cols., 1.976).

Los pacientes de drepanocitosis con asplenia funcio - nal, tienen el mismo riesgo de adquirir sepsis como los pa - cientes esplenectomizados quirúrgicamente y este factor jue - ga un role importante en aumentar la mortalidad por infe -- cción en niños con drepanocitosis (Pearson H.A. y Spencer / R.P., 1.969).

Actividad fagocítica

Estos pacientes tienen un defecto cuantitativo en el factor humoral opsonizante que resultaría en disminuir la / renovación fagocítica de las células bacterianas. Se encon - tró un descenso del nivel de complemento C_3 y del factor B (Larcher V.F. y cols., 1.982), y por consiguiente un fallo/ de la vía alternativa de la activación complementaria.

Niveles de inmunoglobulinas en plasma

En la temprana infancia, hay evidencias de que los / niveles de anticuerpos circulantes contra al S. pneumonine/ y H. influenza son bajos, para posteriormente la progresiva exposición a estos organismos estimula la formación de anti / cuerpos (Sutliff W.D. y Finland M., 1.932). En algunos estu / dios, se notó la falta de respuesta a la inyección intrave / nosa de antígeno en algunos casos de drepanocitosis / (Schwartz A.D. y Pearson H.A., 1.972), y esto se atribuyó a la hipofunción esplénica (Rowly D.A., 1.950).

Vacunación pneumocócica y penicilina profiláctica

Estas dos medidas han sido adoptadas como medios / efectivos para prevenir infecciones en pacientes con drepa / nocitosis (Schwartz J.S., 1.982; Buchanan G.R.y cols,1.982).

La vacuna pneumocócica polivalente es generalmente / sin peligro y no casos de muerte como resultado de la vacu / nación fueron reportados hasta el presente. Los pacientes / de drepanocitosis tienen una respuesta serológica normal y / títulos post-inmunización se mantienen a un significado ni / vel hasta 2 años como duración mínima (Ammann A.J. y cols., 1.977).

La penicilina profiláctica es recomendada para niños particularmente por debajo de los dos años porque no desarrollan niveles adecuados de anticuerpos con la vacuna (Buchanan G.R. y cols., 1.982).

La influencia de la Hb F en la expresión clínica de la drepanocitosis

El concepto de que la elevación de Hb F, debe tener una influencia favorable en la morbilidad de personas con drepanocitosis fue soportado por estudios bioquímicos y clínicos.

Noguchi C.T. y Schechter en 1.988, demostraron que el porcentaje de Hb F necesario para disminuir la polimerización era un 20% o más en la variedad mixta S-F, ésta reducción de la polimerización de la Hb S, permite que el eritrocito constituido tenga más vida.

En Arabia Saudita e India, se observó que los enfermos con drepanocitosis que tienen como media unos niveles de Hb F cerca del 20%, viven más que los enfermos americanos y africanos y con mejor calidad de vida en cuanto a sintomatología se refiere, y la esplenomegalia aparece más tar

de alrededor de los 10 años, y este retraso en la hipofunción esplénica tiene un equivalente retraso en la vasculopatía del cerebro, riñones, pulmones y piel, confirmado por / la baja frecuencia de daño orgánico en estos pacientes, también fue observado que personas con persistencia hereditaria de Hb F (HPFH), tienen manifestaciones clínicas y anomalías hematológicas mínimas.

Brittenham G.B. y cols. en 1.977, concluyen que altos niveles de Hb F deben ser por lo menos en parte, responsables de la moderada expresión clínica y del tolerable curso de la enfermedad.

El porcentaje o la cantidad absoluta de Hb F necesaria para reducir la morbilidad de la drepanocitosis sugiere un gol que se está procurando conseguir usando agentes quimioterapéuticos como hidroxiurea, eritropoietina o 5-acacytidine.

De todos modos, dos mayores diferencias se deben de considerar en cuanto a morbilidad en la elevación genética/controlada:

- 1.- El drepanocítico que genéticamente mantiene menos del 75% de Hb S, tendrá menos daño en su microvascularidad desde el nacimiento. Estos mis -

mos pacientes (Senegaleses, Sauditas e Indios) /
expectarán de tener una lenta declinación en su
Hb F durante el período de alto riesgo de la ju-
ventud y por consiguiente un completo crecimen-
to deben alcanzar en mejores condiciones.

- 2.- En los enfermos tratados más tarde con quimio-
terapia para aumentar los niveles de Hb F y que se
obtienen pero después de que el daño vascular se
haya hecho evidente, puede prevenir más destru-
cción o reducir el riesgo subsiguiente, pero no
se espera de mejorar el estado de órganos ya da-
ñados.

Niveles de Hb F necesarios para tratamiento de Dre - panocitosis

Desde que se observó que en las comunidades con dre-
panocitosis asociados con altos niveles de Hb F, como las /
regiones central y sur de la India o el este de Arabia Sau-
dita, estos enfermos tienen menos tendencia a tener anemia/
y generalmente expresan moderadas manifestaciones clínicas,
se trabajó farmacológicamente con la síntesis de la cadena/
Gamma en pacientes con drepanocitosis, usando primero Acacy-
tidine, medicamento que fue abandonado por su potencia can-

cirógena usando en su lugar el hidroxurea, y en un estudio realizado en Venezuela con este último medicamento, aplicado en 19 enfermos entre 2 y 14 semanas, se encontró un aumento de la Hb F hasta un 13% y 3 enfermos alcanzaron más / del 20%. La interpretación clínica del incremento de Hb F / es la disminuida tendencia de polimerización de las células drepanocíticas (Sumoza A. y Bisotti R.S., 1.986).

**Hb F maternal, puede tener un efecto adverso en el /
peso del recién nacido en embarazadas con drepanoci-
tosis**

Revisando una serie de 26 pacientes, siguiendo 32 em-
barazos, se encontró que la Hb F tiene una significativa in-
versa correlación en el peso al nacer. 9 embarazos con bajo
peso para su edad gestacional, tenían una media de Hb F de
9.1% \pm 4.5%, en contraste 23 pacientes dieron a luz niños /
apropiados para su edad gestacional tenían una Hb F de /
3.6% \pm 2.9% ($p < 0.01$).

Se concluyó que cuanto más alto el nivel de Hb F de
la madre, hay más riesgo de tener un niño pequeño para su /
edad gestacional (A.M.J. Obstet Gynecol 1.984; 161:654-6).

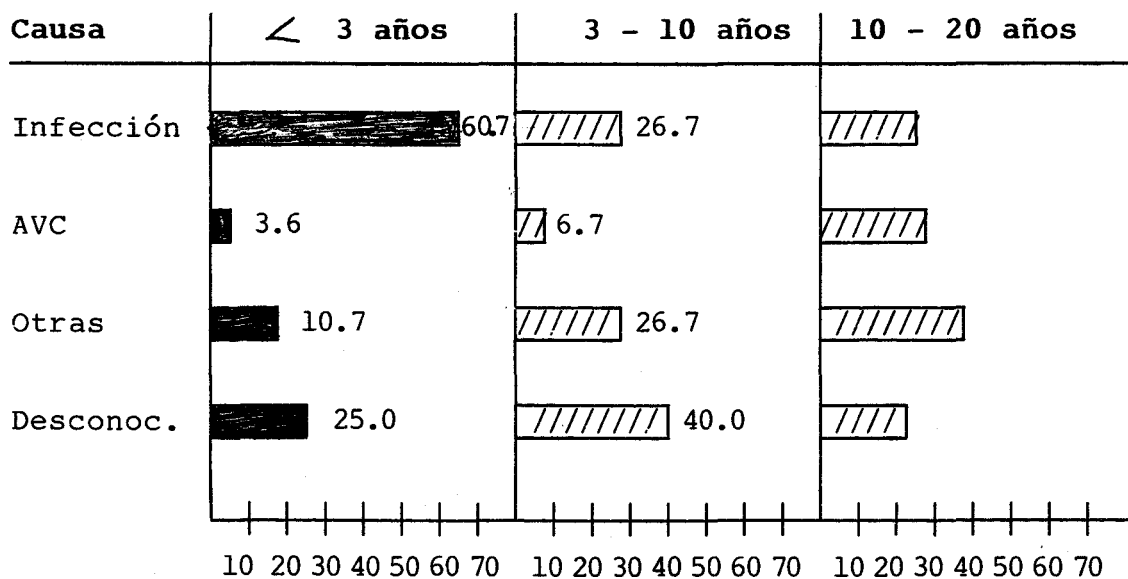
También se observó que no hay ninguna relación entre el peso al nacer y el número de transfusiones recibidas durante el embarazo (Cunningham F.G. y cols., 1.983).

El negativo efecto de Hb F maternal en el peso al nacer, puede explicarse que la alta Hb F de la madre interfiere con la habilidad del feto de competir por el oxígeno en algunos críticos estadios del desarrollo fetal.

Mortalidad en niños y adolescentes con Drepanocitosis

En un gigante estudio publicado en Pediatrics en / 1.989, por The American Academy of Pediatrics, revisando / 2.824 pacientes menores de 20 años de edad, se encontró que 72 niños murieron y la mayoría de ellos con Hb SS con un pico de incidencia entre 1 y 3 años de edad, y la principal / causa de muerte fue infección. Accidentes cerebrovasculares y eventos traumáticos excedían infección como causa de muerte en los pacientes mayores de 10 años. El porcentaje de / muerte fue 2.6%.

Edad al morir



Los pacientes enrolados en este estudio tenían Hb SS, Hb SC o Hb S/ β -talasemia, confirmado por Hb electroforética.

Todas las muertes atribuidas a infección fueron documentadas por hemocultivos positivos que varían entre S.pneumone, H. influenza o Salmonella, y en cuanto a sexo, de los 72 enfermos muertos 36 eran varones y 37 hembras.

Este estudio mostró que en las hemoglobinopatías, la proporción de pacientes que espera sobrevivir la edad de 20 años es aproximadamente 89%; y para pacientes con Hb SS es/ 85%.

Si sobrepasan los 2 meses de edad, también se observó que en los pacientes que tenían menos de 3 años de edad, si la Hb es baja, el cuento reticulocitario es alto, los leucocitos > 1500 y bajos niveles de Hb F $< 8\%$, eran factores asociados con alto riesgo de muerte.

En cambio, el pico de edad de riesgo fue diferente / en 2 estudios reportados de Jamaica donde encontraron más / mortalidad entre los 6 y 12 meses de edad y justifican esta diferencia por la alta frecuencia de secuestación esplénica en los pacientes jamaicanos (Thomas A. y cols., 1.982; / Rogers D. y cols., 1.978).

Estudios en enfermos heterocigotas de drepanocitosis y homocigotas con asociación de Hb F (Perrine R. y cols., / 1.978; Brittenham G. y cols., 1.979; Wood W.G. y cols., / 1.980), indicaron que altos niveles de Hb F actúan como protectores y mientras más bajos son estos niveles, más riesgo de dactilitis o síndrome mano-pie y secuestación esplénica aguda y más temprana es la sintomatología o la presentación de la enfermedad.

Las complicaciones del SNC, particularmente las trombosis y hemorragias cerebrovasculares ocurridas en pacientes con drepanocitosis pueden causar discapacidades severas/

y factores mortales y por esto, es de vital importancia el/ prematuro diagnóstico y tratamiento, siempre que se sospe - chan.

También es importante educar y aconsejar a los pa -- dres sobre la enfermedad y su curso para mejorar la sobreviencia de estos pacientes; por ejemplo enseñar a los padres de palpar el abdomen del niño para detectar alargamiento / del bazo y así no tardar en trasladar al niño al hospital / más cercano para intervenir en reversar su comprometida vi - da y reducir fatalidad (Robinson M., 1.975; Seeler R., / 1.972).

Transfusiones profilácticas en pacientes embarazadas con drepanocitosis y su efecto en el feto

De estudios previos en embarazadas con drepanocito - sis, se encontró una acentuación de morbilidad maternal, / morbilidad y mortalidad en el feto.

La morbilidad maternal fue descrita como infección / urinaria, neumonía, crisis dolorosas (Koshy M. y cols., / 1.987) empeoramiento de sus anemias y secuestación esplénica (Powars D.R. y cols., 1.986; Charache S. y cols., 1.980).

Las complicaciones fetales incluyen abortos espontáneos 19%, muerte intrauterina 21% (Milner P.F. y cols., / 1.980), partos prematuros 32% y pequeños para su edad gestacional 42%.

Ricks P.Jr., 1.968 recomendó el uso de transfusiones sanguíneas durante el embarazo en pacientes con drepanocitosis y demostró el mejoramiento del resultado en estos pacientes cuando se alcanza una Hb de 10 gr/dl y una Hb A más del 50% del total de la concentración de Hb.

En un estudio realizado por Mabel K. y cols., y publicado en The New England Journal of Medicine vol. 319 nº 22:1447-1451, revisando 72 embarazadas enfermas de drepanocitosis divididas en 2 grupos, 36 recibiendo transfusiones/sanguíneas profiláctica y las otras 36 no la recibían y el resultado fue que no hay diferencia significativa entre los 2 grupos en cuanto a morbilidad maternal o complicaciones / fetales excepto en reducir las crisis dolorosas que en las madres tratadas fueron significativamente menos. Examinando todas las pacientes por el mismo histopatólogo, se encontró la presencia de células drepanocíticas en 100% de los sinus maternos, fibrosis, infarto y calcificación de todas las/placentas, trombosis de sinus maternos en 50%, corioamnio nitis aguda en 23%, pero no células drepanocíticas fueron /

detectadas en la luz de los vasos umbilicales.

En el estado de Bahrain, se llevó a cabo un estudio/ de 100 embarazadas con drepanocitosis, 35 eran homocigóticas (SS) y 65 heterocigóticas (AS), con alto índice de consanguinidad, factores ambientales y bajo nivel socio-económico.

22.8% de las pacientes SS y 12.3% de las AS fueron / sometidas a partos operativos (ventosa, forceps o cesarea), en comparación con el 6.5% del grupo control que lo forma -- ban 200 mujeres, y la mayor indicación de las interferencias era asfixia fetal, parto prolongado con anemia mater -- na, disproporción cefalo-pélvica y la mal presentación.

No mortalidad maternal fue reportada en este estudio, pero se sabe que esta enfermedad es una de las causas mayores de mortalidad maternal en Bahrain.

Estas pacientes pueden sufrir enacerbaciones periódicas (Hatton C.S.R. y cols., 1.985), y las 2 complicaciones/ que comprometen sus vidas son las crisis vaso-oclusivas y / las hemolíticas.

En otro estudio realizado en Dahrun (este de Arabia/ Saudita) en pacientes seleccionadas, se demostró que las ma

nifestaciones clínicas de la enfermedad eran relativamente suaves, hallazgo atribuido a la presencia del alto porcentaje de Hb F (Perrine R.P. y cols., 1.978).

Hendricks J.P. DEV y cols., 1.972 y Shurafa M.S. y / cols., 1.982, observaron el efecto protector de la Hb F en las crisis de la drepanocitosis.

Harrison K.A., 1.976 encontró que el 44% de los pacientes con Hb SS, requieren transfusiones sanguíneas comparado con el 14% del grupo control.

En las pacientes de Bahrain, 62.9% de las SS, 16.9% de las AS y 0.6% de las de control, requerían transfusiones sanguíneas.

En otro estudio realizado en Nigeria (Harrison K.A., 1.976), se vió que la incidencia de partos operativos era / de un 10% en pacientes con Hb normal comparado con el 52% / en aquellas con Hb SS.

El role posible en la modificación genética de la / severidad clínica de la drepanocitosis

Fue una frustración común para todos los que cuidan

y siguen pacientes con drepanocitosis, su incapacidad de / predetectar con cierta certeridad quien de los enfermos va a tener una complicación particular entre ellos, y puede / que un enfermo se diagnostique por casualidad y nunca se / acerca al hospital y otro que no pierde vista a la emergencia del hospital.

En parte, esta variabilidad clínica, se explica en / la base genética del enfermo ya que los genes son localizados en 2 cromosomas diferentes, los de la globina α en el / 16 y los de la β en el 11.

La α -talasemia resulta de la inheritencia del descenso de los genes de la globina α y esto produce efectos/hematológicos significantes que se hacen más pronunciados / cuando solo 2 en lugar del complemento normal de 4 genes es tán presentes.

Recientemente, se demostró que la mutación de Hb S / puede encontrarse en los diferentes subtipos del cromosoma/ 11. Parece que la mutación de Hb ocurre repetidamente en / cromosomas con diferentes haplotipos en varias áreas geográficas (Autonarakis S.E. y cols., 1.984).

Al menos 4 diferentes cromosomas fueron identificados, uno característico de Arabia Saudita y Asia, y 3 de va

rias regiones africanas: 1 de Senegal, 1 de Benin y el 3º / de Africa Central. Particularmente un moderado curso del / síndrome de Hb SS es observado en pacientes de algunas / áreas de Arabia Saudita e India quienes a menudo tienen un elevado nivel de Hb F (Miller B.A., 1.989).

Talasemias en Arabia Saudita

En 1.925, Cooley y Lee describieron series de casos/ con esplenomegalia en niños con anemia y cambios oseos pecu-
liares. La enfermedad se llamó talasemia por su asociación/
con el Mediterráneo. Más tarde, se quedó claro que talase -
mia no era una enfermedad singular sino un grupo de disorde-
nes que resultaron de una anomalía heredada de la produ-
cción globínica en las células eritrocitarias y no era res-
tringida únicamente a la población mediterránea.

Las hemoglobinopatías como drepanocitosis resulta de una alteración estructural heredada en una de las cadenas globínicas, en cambio, en talasemia, el defecto es en la / proporción de síntesis de cadena globínica, ya que la produ-
cción desequilibrada de cadena globínica conduce a una ine-
fectiva eritropoesis, hemólisis y anemia.

Pero ambos defectos, drepanocitosis y talasemia pueden encontrarse en el mismo individuo y con alta frecuencia en algunas poblaciones.

Hb humana normal y su control genético

La Hb humana es heterogénea en todas las fases del / desarrollo humano.

Se describieron 6 Hb humanas normales y cada una con siste de 2 pares separados de cadena globínica idéntica.

- Hb Gomer 1 ($\zeta_2\epsilon_2$) y Gomer 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) se encuentran/ en el embrión hasta las 8 semanas de gestación (Huehns E.R. y cols., 1.961 y 1.964).

- Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) que es otra Hb embriónica / (Kaltsoya A. y cols., 1.966).

- La Hb predominante desde las 8 semanas hasta el / término de la gestación es la Hb fetal (Hb F: $\alpha_2\gamma_2$), que / es una mezcla de especies moleculares dependiendo de su gli cina (γ G) o alunina (γ A) presente en la posición 136.

- La síntesis de Hb adulta (Hb A: $\alpha_2\beta_2$) es activada tempranamente durante la vida fetal, alrededor de las 8 se-

manas, y la cadena β constituye aproximadamente el 10% de / la no- α hasta las 36 semanas de gestación, y después de / esta edad gestacional, la síntesis de cadena β aumenta y la síntesis de cadena γ se declina gradualmente, y el cambio/ de γ (gamma) a β (Betta) es sincronizado a través de todos los organos fetales (Wood W.G. y Weatherall D.J., 1.973 y / 1.978).

- En la vida adulta, Hb A ($\alpha_2\beta_2$), constituye el ma yor componente, cuando Hb-A₂ ($\alpha_2\delta_2$) forma el 2.5% del to- tal.

- También se encuentra menos de 1% de Hb F en adul - tos normales (Boyer S.E. y cols., 1.975).

La síntesis de cadena globínica sigue generalmente / el patrón de la síntesis proteica celular. El gen consistente en un segmento del DNA, es transcrito en RNA mensajero / que actúa como plantilla para la secuencia aminoacídica / alargando la cadena globínica ribosómica.

La cadena α , es representada en el cromosoma 16 y / las cadenas γ , β y δ (Gamma, Betta y Delta) en el 11 (Wea- therall D.J. y Clegg J.B., 1.979).

Tipos de talasemia y su base molecular

A) α -talasemia: Los individuos normales tienen 2 genes ligados de globinas recibidos de cada uno de sus padres y el genotipo es $\alpha\alpha/\alpha\alpha$. En orientales, al menos 3 tipos de α -talasemia han sido definidos: α -talasemia 2 y α -talasemia 1. Son las más comunes y esto surge de la delección de un gen ($-\alpha 1$) a ambos genes respectivamente ($--1$) (Ottolenghi S. y cols., 1.974), y Hb constante spring que es un descenso de producción de cadena α (Weatherall D.J. y Clegg J.B., 1.975).

La interacción de los 3 genes, produce las formas / clínicas diferentes de talasemia en orientales. Heterocigotas para α -talasemia 2 ($-\alpha/\alpha\alpha$) tienen solo mínima anormalidad de eritrocito y poco desequilibrio de cadena globínica detectable, en cambio, heterocigotas para α -talasemia 1 ($--/\alpha\alpha$) tienen cambios eritrocíticos más severos y marcada reducción de producción de cadena (Weatherall D.J. y Clegg J.B., 1.972).

Heterocigosidad combinada para α -talasemia 1 y α -talasemia 2 ($--/-\alpha$) o α -talasemia 1 y Hb constante spring, tienen la enfermedad de la Hb-H (Wasi P. y cols., 1.974).

El estado homocigótico para α -talasemia 1 (--/--) / resulta en una insuficiencia total para producir cadena α y el síndrome de Hb Barts-Hidrops fetalis- (Weatherall D.J. y cols., 1.970).

En Arabia Saudita, α -talasemia 2 es extremadamente / común particularmente en la población Shiita de la parte es / te del país, donde al menos el 50% de la población son por- / tadores de α -talasemia (Pembrey M.E. y cols., 1.975), esto / representa una de las altas incidencias encontradas en una / población. α -talasemia 2, también se encontró y con alta / frecuencia en otras partes de Arabia Saudita (Tehamat, / Asseer, Madina, Norte de Yemen y a lo largo del mar Rojo), / (El-Hazmi M.A.F. y Lehman H., 1.978).

B) β -talasemia: Existen dos variedades principales / de β -talasemia:

- β^0 talasemia en la cual existe una ausencia total de la producción de cadena β .
- β^+ talasemia en la cual hay una deficiencia par - cial de producción de cadena β .

Existen probablemente muchos subgrupos de β^+ y β^0 / talasemia, y parece que las formas leves de β -talasemia, /

ocurren en la raza negra y es completamente diferente de las observadas en la población mediterránea (Clegg J.B. y Weatherall D.J., 1.976).

El mapa genético muestra que en β^0 y β^+ talasemia, el gen es habitualmente intacto (Mears J.G. y cols., 1.978), y la enfermedad tiene que deberse a algún defecto en la expresión o la transcripción, procesamiento o transporte de / la primitiva transcripción y de translación del RNA_m mensaje ro. En β^0 talasemia por ejemplo, la cadena β -RNA_m es inactiva en algunas poblaciones, mientras en otras es indetectable (Tolstoshev P. y cols., 1.976).

El estado heterocigótico para β -talasemia, se traduce clinicamente en talasemia-Menor.

* El estado homocigótico β^0 -talasemia, tiene el aspecto clásico de talasemia Mayor.

* El estado homocigótico para β^+ talasemia, puede / dar una talasemia Mayor o talasemia Intermedia.

* Los genes α y β talasemia, pueden interactuar uno con el otro o con estructuras α o β de variadas Hb. Las / Hb S-talasemias, Hb C-talasemias y Hb E-talasemias son las combinaciones de mayor importancia clínica.

- Hb S-talasemia, ocurre en la población mediterránea y partes de Africa (Monti A. y cols., 1.964), y la severidad de la enfermedad depende principalmente del grado de desequilibrio en la producción de la cadena globínica, cuando no se sintetiza cadena Beta normal ($\beta^s \beta^o$), el curso / clínico es similar al de la drepanocitosis con anemia severa y recurrencia de crisis.

La alta frecuencia de α -talasemia y Hb S en ciertas áreas de Arabia Saudita y su interacción, puede alterar el / aspecto clínico del gen de Hb S (El-Hazmi M.A.F., 1.979).

La α -talasemia en combinación con el gen de Hb S, / puede resultar en forma clínica moderada de la enfermedad / (Weatherall D.J. y cols., 1.969).

- Muchas familias con combinación de α -talasemia y gen de Hb S del sur y oeste del país (El-Hazmi M.A.F., 1.976) exhiben un moderado aspecto de la enfermedad con una elevada concentración de Hb F ya que se sabe bien que en Hb SS, / las células que contienen Hb F, disponen de una supervivencia mejor en la sangre periférica (Singler K. y Fisher B., / 1.952)

Patofisiología de la talasemia

Básicamente está relacionada con el desequilibrio de la síntesis de la cadena globínica.

En β -talasemia, la síntesis de cadena α excede varias veces las de síntesis combinada de cadenas β , γ y δ (Bank A. y Marks P., 1.966).

El exceso de cadenas α es altamente inestable y precipita con los precursores de la célula roja, previniendo / su maduración normal y esto causa un grado marcado de eri - tropoesis inefectiva.

El eritrocito talasémico maduro que precipita inclusiones de cadena α también tiene una vida media corta, y / la combinación de un marcado grado de eritropoesis inefectiva y vida media corta del eritrocito, produce anemia severa en el estado homocigótico de β talasemia.

La supervivencia más larga de las células en β -tala semia son aquellas ricas en Hb F, células conteniendo altos niveles de Hb F y alta afinidad para el oxígeno, y esto junto con el marcado grado de anemia, produce un grado severo/ de anoxia tisular estimulando de esta manera la producción/ de eritropoetina.

- La expansión de eritroide oseó es responsable de / las deformidades esqueléticas y del estado hipermetabólico.

El exceso de hierro que resulta del efecto combinado de la aumentada absorción de hierro debido a la eritropoe - sis inefectiva y aumento de hierro en plasma como consecuen - cia de las repetidas transfusiones sanguíneas.

- La patofisiología de α -talasemia, es similar a la de β -talasemia, pero en α -talasemia, el exceso de cadena/ β o γ puede formar tetrameros resultando en Hb H y Hb / Barts, y el grado de la eritropoesis inefectiva es menos / que en β -talasemia.

La Hb H y Hb Barts, tienen alta afinidad por el oxí - geno y son inestables en las células rojas maduras.

En cambio, las formas severas de α -talasemia, son / asociadas con anemia hemolítica, cierto grado de eritropoe - sis inefectiva y pobre oxigenación de los tejidos.

El exceso de hierro no constituye un problema mayor como en β -talasemia.

Diagnóstico de talasemia

El diagnóstico de las formas clínicas severas como / los estados homocigóticos para β -talasemia y Hb H presen - tan poca dificultad. La historia es de valor y debe incluir detalles de la familia, la edad de comienzo de la enferme - dad y el desarrollo del paciente. Los hallazgos clínicos de la deformidad esquelética y pigmentación cutánea, pueden / ser muy claros.

Esplenomegalia en un paciente anémico que tiene icte - ricia sugiere un proceso hemolítico, de los cuales talase - mia es uno.

- El estado heterocigótico de β -talasemia, no suele asociarse con ninguna discapacidad clínica excepto durante / el período de stress como el embarazo. De todas formas, es - tos pacientes tienen un grado variable de anemia microcíti - ca e hipocrónica.

Lo mismo en heterocigóticos para α -talasemia, exis - te un grado variable de microcitosis e hipocronía. Estos ha - llazgos en un paciente de quien fue excluida la anemia fe - rropénica, sugiere el diagnóstico de portador de talasemia.

- La Hb electroforética debe ser utilizada para de -

tectar la presencia de una Hb anormal combinada con talasemia como Hb S- β talasemia, Hb-H y Hb Barts.

Estudios de síntesis de cadena globínica son particularmente de valor en confirmar las formas silenciosa de α -talasemia o detectar formas silenciosas de β o δ β -talasemia con niveles normales de Hb A y A₂.

Más estudios sofisticados como relación $\alpha:\beta$ RNA_m / y análisis de restricción endonucleasa de los genes de la / cadena globínica, son llevados a cabo en centros especializados solamente. Estos estudios son esenciales para el mapa genético de poblaciones diferentes e indispensable para comprender las causas subyacentes.

Diagnóstico Antenatal

Es practicado en algunos centros, la síntesis de cadena β es activada a las 8 semanas de gestación y el feto/normal sintetiza alrededor del 10% de Hb-A a las 18-20 semanas (Walker J., 1.955; Hollenberg M.D. y cols., 1.971). Estimando el porcentaje de síntesis de Hb-A en una muestra de sangre fetal, nos permite identificar el feto si es heterocigota o homocigota para Hb anormal y talasemias (Kan Y.W.y cols., 1.975 y 1.977).

Matsakis y cols., 1.980, encontraron una variación / de síntesis de Hb-A detectada de 3.5-8% en fetos normales, / 2-5% en fetos portadores de talasemia y menos de 1.6% en fetos con talasemia Mayor. La incidencia de resultados falsos con las series de Matsakis es de 0.5-1%.

El mapa genético fetal, requiere solo una muestra de DNA fetal que es fácilmente isolada de trofoblastos fetales obtenidos de la muestra de líquido amniótico (Nienhuis A.W. 1.978; Jackson I.J., 1.980).

El diagnóstico antenatal de ciertos tipos de α y δ β talasemia donde hay delección del gen de la globina, ha sido alcanzado (Orkin S.H. y cols., 1.978) y diagnóstico antenatal del tipo no-delección de β -talasemia por análisis de conexión usando localizaciones múltiples de restricción polimórfica endonucleasa, ha sido reportado (Kazazian H.H. y cols., 1.980).

Tratamiento

El tratamiento de talasemia sigue siendo de soporte. Niños homocigotas para β -talasemia se desarrollan mejor si su Hb se mantiene a un nivel normal (Modell B., 1.976).

Transfusiones sanguíneas con concentrados de hema --

ties, se dan habitualmente a un intervalo de 4-6 semanas y la concentración de Hb, se conserva a un nivel de 10-12 gr/dl.

Este regimen de transfusión, disminuye la proliferación osea, invierte el aspecto de enfermedad crónica y disminuye la incidencia de infección. Precauciones especiales/ se requieren para evitar reacciones a las transfusiones en estos pacientes.

- El ácido fólico, se administra regularmente a estos pacientes para responder a la alta demanda de este último.

- Esplenectomía es valor en pacientes que demuestran alta demanda de transfusiones, pero un alto riesgo de infección después de la esplenectomía siempre es presente, particularmente en la primera infancia y la operación no debería llevarse a cabo hasta que el niño tenga más de 5 años.

- Se debe administrar penicilina profiláctica retardada para proteger a los pacientes esplenectomizados de las infecciones neumocócicas.

- También se debe administrar la vacuna neumocócica/ con un mes de antelación a la cirugía.

- La enfermedad de Hb-H u homocigotas para α -talasemia debe ser tratada de la misma manera que la β -talasemia cuando manifiesta el mismo curso clínico.

- Pero el mayor riesgo a largo plazo de los pacientes con talasemia mayor es la sobrecarga de hierro, ya que estos pacientes tienen una aumentada absorción de hierro / que se deposita en los tejidos y son bien conocidos los aspectos clínicos de pacientes tratados con transfusiones sanguíneas regulares (Jacobs A., 1.980).

La mayoría de los enfermos mueren en la 2ª o 3ª década de su vida de Hemacromatosis particularmente de insuficiencia cardíaca, también existe una gran incidencia de deficiencia hepática y endocrinológica.

- La terapia de quelación del hierro con Desferroxamine intramuscular a dosis de 0.5-1.0 gr/día, se usaba regularmente en pacientes (Barry M., 1.974; Modell C.B., 1.974), pero esta terapia no es capaz de prevenir la sobrecarga de hierro y no pudo hacer frente a la política de transfusiones regulares y por consiguiente no pudo modificar la expectativa de vida en estos pacientes (Jacobs A., 1.979). Una de las desventajas de la desferroxamina es su rápido despegamiento del plasma con vida media de 5-10 minutos (Summers M.R., 1.979).

Se demostró que Desferroxamina es más eficaz si se / administra por vía subcutánea que intramuscular y en pacientes que dependen de transfusiones, la sobrecarga de hierro/ se puede prevenir con la temprana introducción de la tera - pia quelatoria regular (Pippard M.J. y cols., 1.978; Hoff - brand A.V., 1.980).

- Las investigaciones en el área de ingeniería genética mamaliana, han progresado dramáticamente en los años / recientes. Los genes actualmente, se pueden aislar, purificar, modificar y adherir a otras secuencias de DNA. Enfermedades genéticas de sangre como talasemia y drapnocitosis / fueron la primera meta de investigaciones con el proposito/ de insertar genes normales.

De todas formas, esta "terapia genética" le queda mucho antes de ser contemplada en el hombre, pero si llegase/ el día, esto podría tener un impacto tremendo en la histo - ria natural de talasemia.

Síndromes talasémicos

Resultan del defecto inheritado de la capacidad de / sintetizar cadenas globínicas resultando en una desequilibrada producción de cadenas α o β (Itano H.A., 1.957).

- Lesiones bioquímicas en talasemia

La idea de que la síntesis de cadena β era deteriorada en la forma mediterránea o anemia de Cooley's, está basada en el hecho de que la Hb-A ($\alpha_2\beta_2$) era reducida o ausente y la Hb-F ($\alpha_2\gamma_2$) y Hb-A₂ ($\alpha_2\delta_2$) era relativamente alta en este disorden.

El defecto bioquímico fundamental, se piensa que es una reducción cuantitativa en la cantidad de RNA mensajero/ para la cadena afectada (Clegg J.B. y cols., 1.968), esto / implica que la talasemia es en realidad una enfermedad genética (Weatherall D.J., 1.969).

En la forma mediterránea, la síntesis de cadena β es escasa (β -talasemia), sin embargo en otras partes del mundo (orientales, americanos de color o africanos, la síntesis de cadena α es escasa (α -talasemia), (Ingram V.M. y / Stretton A.O.W., 1.959).

Edad de presentación y diagnóstico precoz

La talasemia β solo se manifiesta clínicamente después de los 4-6 meses de edad, y la mayoría de casos nuevos de talasemia mayor se diagnostican al cabo del primer año, / como excepción de esta regla es el caso descrito por Oski y Naiman (1.972) que es un infante que desarrolló palidez y / anemia (Hb: 8.5 gr/dl) a las 7 semanas de vida descendiendo la Hb a 5.2 gr/dl a las 12 semanas, cuando clínicamente tenía un significado aumento de hígado y bazo. 5 casos similares fueron reportados en la literatura por estos autores.

Cuando uno es alertado de la posibilidad de talasemia mayor por la historia familiar, un diagnóstico temprano se puede hacer con frecuencia.

Aspectos clínicos de talasemia

Cambios anatómicos en talasemia son causados por hemólisis crónica y eritropoesis inefectiva que conduce a una hiperplasia gruesa de la médula osea y eritropoesis extramedular.

La destrucción de las propias células del paciente / y de las células transfundidas, resultan en deposición de / hierro en algunos tejidos como bazo, hígado, riñones, mio -

cardio y gonadas.

El diagnóstico clínico en talasemia mayor raramente/ se hace antes de los 6 meses de edad y la mayoría de los ca sos se presentan al final del primer año con progresiva pa- lidez y frecuentemente escaso apetito y diarrea. Otros sín- tomas pueden ser esplenomegalia y abdomen protuberante y en ex aminación, el hígado puede ser alargado como la constante esplenomegalia (Cooley T.B. y Lee P., 1.925).

La cara característica con la prominencia de las emi nencias malares, la frente prominente, la depresión del / puente nasal, la inclinación mongólica de los ojos y la ex- posición de los dientes superiores centrales.

Se encuentra a menudo un aumento cardíaco con soplo/ hemico.

Otros aspectos incluyen pericarditis, cálculos bilia res y úlceras de piernas.

El retraso en el crecimiento aparece después de los/ 4 años de edad (Johnston F.E. y cols., 1.966), y el hipogo- nadismo en la pubertad.

Hemosiderosis con pigmentación bronceada de la piel/

y cirrosis hepática aparecen en los niños que requieren / transfusiones sanguíneas.

Los cambios oseos son los aspectos destrozantes de / talasemia mayor y fueron notados en la descripción original por Cooley y Lee. Son los resultados de la hiperplasia medu / lar.

Hay una osteoporosis generalizada del esqueleto. Frac / turas patológicas de los huesos largos y colapso vertebral / pueden ocurrir. La maduración esquelética es retardada.

Episodios de anemia severa pueden ser precipitados / por infección o por deplección de ácido fólico (crisis / aplástica o megaloblástica).

Pronóstico

En talasemia mayor es normalmente fatal en la segun / da infancia o temprana adolescencia. Está disminuida la ex / pectativa de vida, esto sobre todo debido al riesgo a largo / plazo de sobrecarga de hierro que conduce a insuficiencia / hepática y cardíaca como a aumentada susceptibilidad para in / fecciones.

Heterocigotas para talasemia menor pueden tener un /

curso asintomático o tener una anemia moderada. Anormalidades faciales son ausentes y cambios esqueléticos son mínimos, una ligera esplenomegalia es ocasionalmente presente.

Alfa talasemia en Arabia Saudita

Talasemia es la enfermedad genética más común en el mundo y el reino de Arabia Saudita. Es uno de los que tienen la alta incidencia jamás reportada en otra área del mundo.

La talasemia como se sabe es una condición inherente, resultando de una disminución de producción de la cadena α o β de la Hb humana, y dependiendo de la severidad del desequilibrio, las manifestaciones clínicas varían del estado portador asintomático hasta la muerte del feto (Weatherall/D.J. y Clegg J.B., 1.981).

Solo en las dos últimas décadas, es cuando se comenzó a apreciar en cuanto la talasemia era común y el considerable problema sanitario que posee.

El pronóstico de los niños severamente afectados sigue siendo precario y esto ha estimulado a investigar la ge

gética de la talasemia con la esperanza de una prevención / eficaz.

Genéticamente hablando, existen dos genes muy ligados en el cromosoma 16 para cadena α , esto quiere decir / que individuos normales tienen un total de 4 genes denotados como $\alpha\alpha/\alpha\alpha$.

La pérdida de un gen α produce solo mínima anomalía del glóbulo rojo y poco desequilibrio detectado de cadena globínica.

La pérdida de 2 genes como en heterocigotas para α talasemia₂ ($-\alpha/-\alpha$) u homocigotas α -talasemia₁ ($--/\alpha\alpha$)/ produce cambios del glóbulo rojo más severos y una marcada/reducción en la producción de cadena α , pero estos individuos se mantienen asintomáticos.

Alfa talasemia: Tipos de delección genética

Genotipos	$-\alpha/\alpha\alpha$	$--/\alpha\alpha$	$--/-\alpha$	$--/--$
Nombre	α -talas.2	α -talas.1 α -talas.2	Enferm. Hb-H	Hidrops fetalis
Hemograma índices	Normal o \downarrow VCM	Homocigot. \downarrow VCM	\downarrow VCM, \downarrow HbCM Hb-H cuerpos de inclusión	\downarrow VCM, \downarrow HbCM, Eritroblastosis
Hemoglobina	Normal	Normal	Hb-H (5-15%)	Hb-Barts (80-90%)
Cadena α/β Relación/ síntesis	0.88	0.77	0.4	0
Clinicamente	Normal	Anemia leve	Anemia moderada	Fatal

La enfermedad de Hb-H se produce cuando 3 genes α / son ausentes como ocurre en combinados heterocigóticos para α -talasemia 1 y α -talasemia 2 ($--/-\alpha$). La marcada deficiencia de cadena α , conduce a la formación de tetrameros de cadena β .

Una anemia hemolítica crónica resulta de la precipitación del exceso de cadena β con hepatoesplenomegalia, /

cambios oseos y aumentada susceptibilidad para infecciones.

Cuando los 4 genes se pierden, el feto produce Hb- / Barts la cual es fisiológicamente sin valor y nacen muertos lo que se suele llamar: El síndrome Hb Barts hidrops fetal.

Esta última condición no se encuentra en Arabia Saudita, indicando que α -talasemia 1 con haplotipo (---/) debe ser ausente o muy rara (Mc Niel J.R., 1.967 y 1.971), este autor demostró estudiando poblaciones de Arabia Saudita que la Hb-H parece ser producida por inherencia de 2 genes / igualmente severos más que de una combinación de haplotipos α -talasemia 1 y α -talasemia 2 como ocurre en el sur-este de Asia.

Al contrario que en β -talasemia, no es posible detectar portadores de α -talasemia, levemente afectados por screening hematológico rutinario ya que la morfología de su célula roja puede ser perfectamente normal como el patrón / de su Hb electroforética.

Valor de los parámetros hematológicos y bioquímicos/
en α -talasemia 2 en Arabia Saudita

Las α -talasemias son un grupo de disordenes genéticos sanguíneos que resultan de la precaria producción de cadena globínica α llevando a un desequilibrio en la relación cadena α y no α .

En la mayoría de los casos, las talasemias- α resultan de la deleción de uno o más de los genes de la globina/ α y se han agrupado dependiendo en qué gen se produjo la /deleción. Esto incluye heterocigotas para talasemia- α 2 / ($-\alpha/\alpha\alpha$), homocigotas para talasemia- α 2 ($-\alpha/-\alpha$), heterocigotas para talasemia- α 1 ($--/\alpha\alpha$), Hb-H y Hb-Barts hidrops fetalis ($--/--$).

La enfermedad de Hb-H e hidrops fetalis son las formas severas de talasemia- α y se diagnostican con bastante confianza basándose en sus presentaciones clínicas, hematológicas y bioquímicas (Weatherall D.J. y Clegg J.B., 1.981).

En cambio, el diagnóstico diferencial de talasemia- α 1 y talasemia- α 2 es más difícil y un diagnóstico firme requiere la determinación de la proporción α/β o mejor el /análisis genético.

En un estudio realizado en la provincia este de Arabia Saudita, cumpliendo un programa de screening, todos los niños participantes eran < 14 años. Como resultado, fueron clasificados en 3 grupos: Normal - Heterocigotas talasemia $\alpha 2$ - Homocigotas talasemia- $\alpha 2$ - Heterocigotas/talasemia- $\alpha 1$, de acuerdo con los patrones obtenidos de la digestión de DNA con Bram HI.

Los casos de talasemia- $\alpha 1$ pueden ser diferenciados de los normales en base de la significativa reducción de los índices de la serie roja (VCM < 75 ; Hb CM < 30) y niveles / de Hb-A₂, o/y reducida intensidad del fragmento Bram HI de 14.5 Kb comparado con los normales.

Este estudio confirma la alta frecuencia del tipo-delección de talasemia α (El-Hazmi M.A.F., 1.982;1.983;1.987), ya que de un total de 98 niños, 29 eran heterocigotas para/talasemia- $\alpha 2$ y 18 homocigotas, y el modelo genético $\alpha / -\alpha/\alpha\alpha$ y $-\alpha/-\alpha$ fue comúnmente encontrado.

También se confirmó que talasemia- $\alpha 1$ y la enfermedad Hb-H debida a la delección $--/\alpha\alpha$ y $--/-\alpha$ eran raras o ocurren con baja frecuencia en esta población.

Se destaca de este estudio que los valores más bajos de la Hb total, hematocrito, VCM y Hb CM, fueron encontra -

dos en la talasemia- α (homocigotas) con delección de 2 genes α y la talasemia- α 2 (heterocigotas) también tienen / valores bajos de estos fragmentos en comparación con los niños normales.

De todas formas, VCM y Hb CM demuestran un amplio / rango de distribución, pero un hallazgo interesante es que / el nivel de Hb A₂ no mostró marcada diferencia en los 3 grupos y es de importancia subrayar que el nivel de Hb A₂ cuando es bajo puede indicar talasemia- α , pero si es normal / no excluye talasemia- α y los otros análisis se hacen necesarios para llegar a un diagnóstico definitivo.

No se encontró un significativo efecto de talasemia- α 2 (homocigotas) en la función hepática, pero se detectó una leve variación en los perfiles renales y oseos y el ácido / úrico era más alto debido posiblemente a la aumentada destrucción de las células rojas más que a un defecto renal.

Parece ser que la talasemia- α 2 en ambos homo y heterocigotas no afecta significativamente la salud de los / portadores de este gen, reflejado por los parámetros hematológicos y bioquímicos casi normales.

Beta talasemia en Arabia Saudita

Existen tres formas clínicas de la enfermedad, β -talasemia Mayor, β -talasemia Intermedia y β -talasemia Menor (Schneider R.G., 1.974).

Generalmente se sabe mucho sobre la enfermedad, pero poco sobre su incidencia en Arabia Saudita. Varios estudios fueron realizados sobre el tema, tocando los aspectos hematológicos de la β -talasemia, en las formas heterocigota, / doble heterocigota y homocigota. Uno de estos estudios se / llevó a cabo en la Universidad Abdul-Aziz de Jeddah la capi- / tal de la provincia oeste de Arabia Saudita. El estudio / abarcaba 23 talasemias Mayor, 7 talasemias Intermedia y 93 / portadores de β -talasemia.

Los talasemias Mayor eran transfusión-dependientes y homocigotas β^0 o β^+ .

Los talasemias Intermedia eran homocigotas o doble / heterocigotas β^0 , β^+ o β^0/β^0 quienes requerían ocasional- / mente transfusiones y con expresión clínica variable.

Los 30 talasemias Mayor e Intermedia fueron investi- / gados con hemograma usando Coulter Model S, Hb electroforé- / tica con celulosa acetato paper con pH alcalino (Schneider/

R.G., 1.974), estimación de Hb-A₂ por el método microchromatograph (Huisman T.H.J. y cols., 1.975), estimación de Hb-F por el método de Beke y cols., 1.959, y si era más del 15% se hacía por densitometría y el Kleinhauer test se practicaba si el nivel de Hb-F sobrepasaba el 40%.

La ferritina sérica fue estimada en todos ellos usando el radioinmunoensayo Kit (Amershan test). Biosíntesis de globina ha sido realizado en 21 talasemias Mayor y los 7 Intermedia y 33 portadores de talasemia Menor.

Los resultados eran de la siguiente manera:

- 1.- En talasemia Mayor: todos los homocigotas β^0 o / β^+ eran transfusiones-dependientes y su edad de 1 a 6 años.

Hb	de 7.4 gr/dl	VCM	63-82 fl	HbHc	20.8-23.5 Pg
Hb CM	27.4-34.7	Hb-F	92-95%	Hb-A ₂	3.7-3.9%

La Hb-F en aquellos con previa historia de transfusión oscilaba entre 2.6-70% con promedio de / 21.9%.

La ferritina entre 49 y 3975 ng/ml, siendo como se espera más alta en los que reciben transfusiones sanguíneas.

10 pacientes con relación β/α oscilando de /

0.06-0.23 fueron fichados como β^+ talasemia Mayor y 11 con no producción de cadena β como β^0 talasemia.

2.- En talasemia Intermedia: edad de 2 a 11 años, / con esplenomegalia de 2-13 cm por debajo del margen costal izquierdo a lo largo de la línea me - dia clavicular, y todos tenían varios grados de prominencia frontal y protrusión maxilar.

Hb de 7.2-11 gr/dl VCM 56-84 fl Hb-A₂ > 3% en 3 pacientes. Hb-F > 90% en 4 pacientes y la más baja fue de 34.6%. Ferritina fue normal en 3 pa - cientes y > 500 ng/ml en el resto quienes reci - bían transfusiones sanguíneas.

3.- En talasemia Menor: el diagnóstico de esta enti - dad fue basado en que Hb-A₂ > 3.5% y Hb-F > 1%.

Estudiando a los niños, se concluye que un alto nivel de Hb-F era familiar ya que los padres tam - bién tenían altos niveles de Hb-F.

Hb de 10.8 gr/dl VCM 62.1 fl Hb CM 19.6 Pg /
Hb-A₂ 5.2% Hb-F 1.9%.

El alto nivel de Hb-F puede influir en el nivel de /

Hb-A₂ (Weatherall D.J. y Clegg J.B., 1.981), ya que estos / autores demostraron que los pacientes de talasemia Mayor / con cerca del 100% de Hb-F, tienen las cifras más bajas de Hb-A₂.

La asociación de α -talasemia con homocigosidad para β^0 talasemia, es una de las causas de β -talasemia Intermedia, y con la alta incidencia de α -talasemia en Arabia Saudita (Pembrey M.E. y cols., 1.975), se espera muchas Intermedias de esta variedad.

Los genes responsables de las otras formas de β -Intermedia en esta serie eran $\delta\beta$ y β^+ .

Esplenectomía en hemoglobinopatías en Arabia Saudita

16 niños con varios síndromes talasémicos con o sin drepanocitosis, fueron esplenectomizados en el Hospital Universitario King Faisal de Arabia Saudita, entre enero 1.983 y junio 1.987, todos ellos excepto 1 de 8 meses con drepanocitosis y β^0 talasemia, seguían el régimen de transfusiones sanguíneas regularmente manteniendo su Hb más de 9 gr/dl, al menos 6 meses antes de la esplenectomía.

Todos ellos habían sido diagnosticados por hemograma y sus índices, Hb electroforética, estimación de Hb-A₂ y / Hb-F, hierro sérico y nivel de ferritina.

Las indicaciones para esplenectomía fueron: 1) Esplenomegalia causando presión e incomodidad; 2) Hiperesplenismo juzgado por exceso de transfusiones más de 250 mls/kg de concentrado de hematíes, por año, o cuando el descenso de / Hb por semana en los 3 últimos meses era el doble en comparación con los 3 meses anteriores; 3) Recuento de plaquetas menos de 100.000/mm³ o de leucocitos menos de 4.000/mm³.

El niño de 8 meses con drepanocitosis y β^0 talasemia fue esplenectomizado por absceso esplénico.

A todos los pacientes les fue administrada la vacuna pneumococal polisacárida 2-3 semanas antes del procedimiento, también recibieron 50.000 u/ kg de penicilina benzatina cada 4 semanas después de la cirugía.

Los pacientes fueron seguidos regularmente en clínica de hematología por un período de 36 meses como media, para detectar complicaciones, cambios en los parámetros hematológicos, demanda de transfusión y desarrollo físico, y / los resultados fueron de la siguiente manera:

- No casos de muerte fueron reportados como complicación inmediata.
- El niño de 8 meses con drepanocitosis y β^0 talasemia murió de bacteremia con hemophilas influenza / tipo B, 6 meses postoperatorio, y el cultivo del absceso esplénico al tiempo de cirugía reveló salmonella enteriditis.
- 6 de los 15 pacientes, no requerían más transfusiones.
- Los demás pacientes requerían de 30-60% menos / transfusiones al ser evaluados 6 meses después de la intervención (de 250-310 mls/kg /año hasta 120-180 mls/kg/año) y con $p < 0.01$.
- 3 pacientes con α -talasemia y drepanocitosis pasaron del 5º percentil al 25º en las tablas de Tanner para su edad, un año después de la esplenectomía y el resto permaneció $< 5^\circ$ percentil.
- 3 pacientes con drepanocitosis y β^0 talasemia padecieron 2 episodios de neumonía 6-9 meses postesplenectomía.

Resumiendo, podemos concluir diciendo que los benefici

cios de la esplenectomía son:

- 1.- Disminuir la demanda de transfusiones sanguíneas (Graziano J.H. y cols., 1.981; Cohen A. y cols., 1.980).
- 2.- Eliminar incomodidad causada por la presión mecánica de la esplenomegalia.
- 3.- Mejorar la curva del desarrollo (Blandis L.M. y cols., 1.974).

Esplenectomía parcial en homocigotas β -talasemia

En un estudio realizado por varios centros hospitalarios de Paris y publicado en 1.990 por "Archives of Diseases in Childhood", se performó una esplenectomía parcial en 30 pacientes de homocigotas β -talasemia queriendo reducir/ el requerimiento de transfusiones y evitar el riesgo de infecciones fetales de la postesplenectomía. De los 30 pacientes 24 tenían talasemia Mayor y 6 talasemia Intermedia.

Siguiendo el curso de 1 hasta 4 años después del procedimiento, se encontró que la esplenectomía parcial mejoró el estudio hematológico a largo plazo de los 6 pacientes /

con talasemia intermedia y el hipersplenismo recurrió en 9 pacientes de las 24 talasemias Mayor y una esplenectomía / completa fue necesaria. No infecciones severas fueron reportadas después de la cirugía ya que todos fueron sometidos a antibióticos profilácticos con penicilina retardada y el / efecto protector del bazo residual no pudo ser exactamente determinado.

Este estudio concluyó que dada la posibilidad de recurrencia de hiper-splenismo, la esplenectomía parcial en caso de talasemia Mayor no es aconsejable y se debe proceder / a la esplenectomía total, excepto en niños < 5 años donde / el riesgo de infecciones fetales después de la esplenectomía total es mayor.

Sobrecarga de hierro en niños con hemoglobinopatías

Las transfusiones repetidas y la excesiva absorción / de hierro a nivel del tracto gastro-intestinal, llevan a / una masiva acumulación de depósitos de hierro en niños con / disordenes de hemoglobina. La deposición de este metal en / organos vitales particularmente el corazón, el hígado y las glándulas endocrinas, causa problemas clínicos severos y muchas veces llevan a la muerte del paciente.

Reducir la toma de hierro cuando es posible, y remover el hierro depositado con el uso de agentes quelantes, / es de gran importancia y si se alcanza este objetivo, resultaría en mejoramiento de la calidad de vida de muchos niños con hemoglobinopatías.

La hemocromatosis secundaria, es más común en pacientes homocigotas para β -talasemia quienes requieren transfusiones sanguíneas regularmente, ya que cada unidad de con - centrado de hematíes (250 mls), contiene aproximadamente / 250 mg de hierro y la mayoría de estos pacientes acumulan / más de 50 gramos de hierro a los 10 años de edad, y el exceso de hierro de esta magnitud, se deposita tanto en células parenquimales como reticuloendoteliales y el daño orgánico/es severo (Ridson R.A. y cols., 1.974).

El uso del régimen de transfusiones regulares para / mantener el nivel de hemoglobina por encima de los 8-9 gr./ dl., ha supuesto un incremento de acumulación férrica en / comparación con los métodos previos de transfundir solamente para necesidad clínica, en cambio este régimen fue un paso revolucionario ofreciendo más ventajas al enfermo en el sentido de que 1) los enfermos no mueren en edades tempranas como antes y sobrepasan los 30 años con mucha confianza; 2) mejoramiento en su desarrollo y crecimiento; 3) menos /

malformaciones oseas; 4) la absorción gastro-intestinal del hierro se ve reducida con este nivel de hemoglobina (Erlandson M.E. y cols., 1.962).

Desferroxanina

Un quelante de hierro debería tener una 1) fuerte / afinidad para el hierro y tiene que ser 2) específico para / este metal en particular y 3) no debe ser tóxico; 4) debe - ría tener una cómoda administración y 5) no debería ser cos toso.

Aunque no existía un agente que reunía los criterios mencionados para considerarse un agente quelante ideal, la desferroxanina fue relativamente el mejor basándose en ensa yos clínicos.

La desferroxanina es un ácido trihydroxámico combina do que deriva de un microbio llamado streptomyces pilosis / (Moeschlin S. y Schneider U., 1.963), y una molécula de des ferroxamina (peso molecular 597), ligando un atomo de hie - rro y 100 mg de desferroxamina, pueden teóricamente ligar / 9.35 mg de hierro.

Estudios en humanos demostraron que 2 tercios del / hierro excretado en respuesta a la desferroxamina es por la

vía urinaria y el otro tercio por la vía rectal (Cumming R. L.C. y cols., 1.969).

Vías de administración y dosis

La desferroxamina tiene que ser administrada parentalmente para alcanzar un efecto aceptable.

A) Vía intramuscular: Para conseguir un balance negativo de hierro, debería administrarse diariamente (Modell / C.G. y Beck J., 1.974; Cohen A. y Schwartz E., 1.978), aunque la excrección urinaria de hierro no es óptima en pacientes menores de 5 años de edad usando este método. La dosis, por esta vía es limitada por la pobre solubilidad de la droga en el agua ya que es difícil de disolver 1 gramo en menos de 2 mls de agua.

La excrección de la droga siguiendo la administración intramuscular, ocurre a las 4-6 horas limitando el tiempo de exponer los depósitos de hierro al agente quelante (Waxman H.S. y Brown E.B., 1.969).

El sitio de la inyección debería alternarse entre ambos muslos para causar menos molestias para el enfermo.

B) Vía intravenosa: La administración intravenosa /

continua de desferroxamina, tiene dos ventajas: 1) excre --
cción urinaria de hierro es incrementada como 300% en res -
puesta a 24 horas de infusión intravenosa de 750 mg de des-
ferroxamina en comparación de la misma dosis inyectada in -
tramuscularmente (Propper R.D. y cols., 1.976); 2) larga do
sis de desferroxamina puede ser administrada por vía intra-
venosa, ya que no hay limitación de dosis pero la mayor des
ventaja de la vía intravenosa es la necesidad de hospitali-
zación.

C) Vía subcutánea: La administración subcutánea de /
desferroxamina permite al paciente el uso del sistema de in
fusión continua (Bomba de infusión) en su hogar, este peque
ño y ligero aparato se conecta facilmente a la pared abdomi
nal o extremidades, y el tiempo de infusión y la cantidad /
de la droga, son flexibles permitiendo diseñar un programa/
de quelación.

Esta vía es 84% efectiva comparada con la vía intra-
venosa.

Un programa de 12 horas de infusión a dosis de 750 /
mg. o 20-30 mg/kg de desferroxamina y 5 días a la semana, es
óptimo para estos pacientes (Hussain M.A.M. y cols., 1.977).

Efectos secundarios de la desferroxamina

Son, dolor en el sitio de la inyección intramuscular, mareo, ansiedad, cefalea inmediata a la administración intramuscular de la droga en algunos pacientes, urticaria y / raras veces reacción anafiláctica, prurito e induración dolorosa y eritema en el sitio de la infusión subcutánea.

Costo de la terapia quelatoria

El precio actual de la desferroxamina es de 6 dólares americanos por vial de 500 mg. El costo anual del paciente que recibe desferroxamina por infusión subcutánea de 1-2 gr/día, supera los 5.000 dólares americanos, esto en / adición de la bomba de infusión (3.000 dólares), jeringas / etc. 200 dólares/año.

Esto supone una gran carga para la familia ya que la mayoría de las compañías de seguro rechazan cubrir el costo del tratamiento de estos enfermos.

En Arabia Saudita, el enfermo de hemoglobinopatía es más afortunado en este aspecto ya que el gobierno se encarga de todo lo que el paciente necesita.

Retraso en el crecimiento y maduración sexual en Hemoglobinopatías

El niño con Hb-S, está en el rango normal del crecimiento al nacer y durante la primera infancia. A los 8 años, se pone en el límite inferior del normal en cuanto a talla/ y peso, y jamás se pone grueso.

A los 14 años, puede encontrarse retrasado en cuanto a madurez sexual y empieza a preocuparse.

La talla del adulto puede variar de bajo y delgado a alto y delgado, y los raros casos de pacientes con sobrepeso, es probable que tengan más la variante Hb-SC que la / SS.

El maduro drepanocítico fracasa de tener un molde / estándar, ya que este varía dependiendo del genotipo específico (SC, S- β talasemia o los varios haplotipos de la Hb-/ SS), los factores ambientales comienzan en el útero y se multiplican dramáticamente después de nacer.

El drepanocítico será el producto de su país de origen y del estado económico de sus padres.

La talla definitiva puede ser también influenciada /

por factores extrínsecos como el tipo y cantidad de nutrición ofrecida y exposición a enfermedades endémicas como la malaria, y a factores intrínsecos como el número de hospitalizaciones, el grado de anemia y efectos específicos de su enfermedad en órganos que controlan el crecimiento y expresan madurez sexual.

Los tempranos estudios de Whitten y Mc Cormack en los años 60 y 70, delinearon bien el retraso progresivo del crecimiento en drepanocitosis entre las edades de 3 y 14 años, con el peso más afectado que la talla y un retraso en la edad ósea en la primera infancia (Whitten C., 1.961; Mc Cormack M.K. y Dicker L. y cols., 1.976).

Jimenez y Scott en 1.966; Ashcroft y Serjeant en 1.972, verificaron retraso en la edad ósea, talla y peso en adolescentes con drepanocitosis y no se aprecia diferencia si el retraso en la edad ósea comienza en temprana adolescencia o antes, ya que se correlaciona con déficit de talla (Jimenez C.T. y Scott R.B., 1.966; Ashcroft M.T. y Serjeant G.R., 1.972).

Recientemente 4 estudios fueron realizados sobre niños con formas diferentes de hemoglobinopatías S, desde temprana infancia hasta la adolescencia, 3 de ellos Luban N.L. C. y cols., 1.982; Phebus C.K. y cols., 1.984 y Platt O.S./

y cols., 1.984 fueron realizados en Estados Unidos y el 40% por Stevens en Jamaica. Este último detectó retraso en niños con drepanocitosis empezando a la edad de 2 años y alcanza una desviación estándar por debajo del rango normal a los 9 años.

El retraso en talla y peso fue de la misma magnitud, y en edad ósea fue significativo solamente a los 8 años, hallazgo jamás observado en enfermos con Hb-SC.

En la serie reportada por Phebus, se observó una reducción en talla y peso en niños con drepanocitosis ocurriendo como temprana a los 2 años de edad.

- Pero la más larga serie de 2.115 pacientes, fue reportada por Platt y cols. en 1.984; estos enfermos fueron involucrados en el programa nacional de la historia natural de la drepanocitosis de edades entre 2 y 25 años, con los tipos más comunes de Hb S, SS, SC, $S\beta^0$ talasemia y $S\beta^+$ talasemia.

Los sujetos con Hb SS y $S\beta^0$ talasemia, fueron más pequeños y sexualmente menos desarrollados que los de SC y $S\beta^+$ talasemia.

Para los 2 sexos y todas hemoglobinopatías, bajo pe-

so fue más pronunciado que baja talla y era progresivamente más aparente después de los 7 años.

La edad mediana del estado Tanner de desarrollo, era retrasada en ambos sexos.

- Luban cubrió solamente los adolescentes años en su estudio sobre un período de 3 años, y ello confirmó la documentada reducción en talla, peso, edad osea y retraso en la menarquia de aproximadamente 3 años, y para explicar este / hallazgo, se estudiaron los cambios hormonales y se observó que las somatomedinas fueron variablemente afectadas y la / función tiroidea consistentemente normal. En la serie de Luban, los niveles de testosterona, progesterona y estradiol fueron / ocasionalmente descendidos.

En cambio, Abbasi A.A. y cols. en 1.976, encontraron en su grupo de 32 pacientes varones, una insuficiencia de / órganos terminales, 87% eran por debajo del 50 percentil, y características sexuales anormales en 29. Valores de dihidro-testosterona y androstenediona fueron más bajos que los / normales. Este autor encontró una estrecha relación entre / hipogonadismo marcado y bajos valores de zinc en el eritrocito, y concluye que el enfermo con drepanocitosis manifiesta una deficiencia crónica de zinc como factor probable que interfiere con el desarrollo normal del testículo y resul -

tando en varios grados de hipogonadismo.

Estos estudios apuntan a factores nutricionales y no endocrinos como causa de retraso de desarrollo, y la deficiencia de zinc fue observada como causa de retraso del desarrollo e hipogonadismo masculino en ambos, animales de experimento y humanos, y como consecuencia de la excrección / de zinc en la orina de estos enfermos y por consiguiente / descenso de su nivel en plasma, eritrocitos y pelo, y para / detectar esta patología, se puede medir el zinc en el pelo, leucocito o eritrocito, y muchos autores sugieren que suplementación de zinc en la drepanocitosis resulta en mejorar / el desarrollo y los caracteres sexuales secundarios y la dosis utilizada por Prasad en 1.984, en pacientes de 14-17 / años, fue 30 mg/kg/día y el resultado fue un incremento significativo de peso, talla y niveles de testosterona en 10 enfermos tratados.

Otras deficiencias nutricionales como de ácido fólico, vitaminas E, C y A, incremento en el metabolismo basal / y alguna malabsorción de glucosa, xylosa y proteínas, fueron reportadas en los enfermos africanos más que en los demás. Cuanto más anémico es el enfermo, más marcado es el retraso de su desarrollo.

Concluyendo podemos decir que:

- El desarrollo es retrasado en enfermos de drepanocitosis de ambos sexos.
- El peso está más afectado que la talla.
- La madurez sexual progresa con un retraso de dos / años en enfermos homocigotas.
- No anomalías en el eje hipotálamo-hipofisario fueron demostradas.
- El retraso en el desarrollo tiene una positiva correlación con el grado de anemia.
- Factores nutricionales fueron reportados de primera importancia en el retraso del desarrollo, pero / el mecanismo específico no se conoce todavía.

El mensaje para los enfermos de drepanocitosis, es / comer una liberal y bien balanceada dieta y no te desespere - res si eres adolescente, la madurez está a la vuelta de la esquina.

Retraso Neuro-psicológico en niños con Hemoglobino -
patías

Andrea V. y cols. en 1.989, estudiaron 21 niños con drepanocitosis y 21 niños sanos como control, de edad entre 7 y 16 años, sin historia de enfermedad neurológica. El estudio incluía un test de inteligencia (praxis) construccional, memoria y test de aprendizaje académico usando el test de inteligencia para niños de Wechsler, encontraron un coeficiente de inteligencia de 77.7 para el grupo de enfermos, comparado con 94.3 para el grupo control. El resultado de / este estudio sugiere que siempre hay un déficit neuro-psicológico en estos enfermos incluso en la ausencia de complicaciones neurológicas.

Se sabe bien que los enfermos jóvenes de drepanocitosis tienen riesgo particular de accidentes cerebro-vasculares (infartos cerebro-vasculares varían de 7.6-17% en edades de 7 años).

Otro estudio diseñado por Gilbert L., 1.970, evaluando 30 niños de edad escolar con drepanocitosis y sin historia de complicaciones neurológicas y los comparó con un grupo de control de 67 niños (42 portadores de la enfermedad y 25 con Hb normal), de los 67 niños, 51 eran hermanos de ni-

ños enfermos.

Usando el test de Stanford-Binet, Goodenough-Harris/ Drawing test, Digit span subtest de WISC, Bender Gestalt vi sual-Motor test, tiempo de reacción visual simple y acústica y visión screening. Los 3 grupos eran similares en edad, / fondo socioeconómico, tiempo de abstención escolar durante / los precedentes 6 meses, no diferencia significativa fue ha llada en los niños sanos y los niños portadores, pero los / niños con drepanocitosis tenían significativamente menos / función que los grupos de control.

El coeficiente de inteligencia de niños enfermos era 79.54, el de niños portadores fue de 89.12 y el de los ni - ños sanos ha sido 89.32.

Los hallazgos importantes de este estudio son:

- 1.- La gran similaridad entre niños sanos y niños / portadores.
- 2.- Enfermos con drepanocitosis tienen un retraso in telectual asociado.

Después de estas conclusiones y en la ausencia de / identificar enfermedades neurológicas o daño cerebral, pue- de que este retraso neuro-psicológico sea debido a que haya

ocurrido algún proceso encefalopático o deberse al proceso/hipóxico lento, moderado y permanente a lo cual están sometidos estos enfermos.

El impacto del enfermo con hemoglobinopatías en la / dinámica familiar

Varios estudios soportan la idea de que la familia / entera se ve afectada por la presencia de un niño con enfermedad crónica. Teóricamente se cree que la enfermedad desafía en tres niveles:

- 1.- La enfermedad desafía la cultura familiar, ya / que la familia debe saber lo que es el curso de/ la enfermedad, la etiología, el pronóstico, el / óptimo tratamiento así como las implicaciones.
- 2.- La enfermedad desafía la familia emocionalmente, ya que debe familiarizarse con las ansiedades e incertidumbres creadas por la enfermedad.
- 3.- La enfermedad desafía el comportamiento familiar y la familia debe incorporar el régimen del tratamiento dentro de la rutina familiar y al mismo

tiempo mantener otras funciones familiares.

En general, la enfermedad del niño tiene un impacto/ en las interacciones dentro del ámbito familiar, 1) altera/ la interacción padres-niño; 2) aumenta la tensión emocional de la que cuida al niño en la primera línea que es su madre que se siente frustrada cuando el niño tiene una crisis dolorosa o hemolítica, y por último 3) disturba la estabilidad financiera de la familia (Abrams S.J., 1.987).

- Relación parental: Entrevistando 78 padres de niños afectados y comparando con otro grupo de 72 padres de niños sanos, Burlew A.K.; Evans R. y Oler C. en 1.986, reportaron una relación interparental menos favorable en los padres de niños enfermos comparados con el otro grupo y que la presencia de niños enfermos, reduce la participación familiar en actividades sociales fuera de casa.

- Interacción padres-niño: Nistruiria E. y Whitten C. F. en 1.980, describieron una buena relación padres-niño en su estudio sobre 162 niños enfermos.

Glanville S.M. en 1.978, entrevistó a 28 drepanocíticos, 21 diabéticos y 19 sanos, con edad de 6-12 años juntos con sus madres, no encontró aparente diferencia en la actitud de los padres de los diferentes grupos.

- Efecto en los hermanos sanos: La presencia de un / niño con enfermedad crónica, también afecta el desarrollo / de otros hermanos sanos en el seno de la familia. Abrams S. J. en 1.987 estudió 20 niños con drepanocitosis sin herma - nos, 20 niños enfermos con hermanos sanos y 20 niños sanos / de la misma edad y sexo, las madres de estos niños fueron / preguntadas mediante un test especial sobre su actitud con sus niños, y el resultado fue de actitud positiva de madres hacia sus niños enfermos.

Se piensa que más conocimiento acerca de la enferme - dad por los padres, más soporte social y financiero pueden / hacer que la cooperación se haga más favorable.

También se aconseja que el ambiente familiar sea lo menos tenso posible psicológicamente hablando ya que se observó que el enfermo lleva mejor su enfermedad con este ambiente y cumple mejor con el régimen terapeutico.

HIPOTESIS

En Arabia Saudita, las hemoglobinopatías en todas / sus formas, particularmente las Talasemias y las Drepanocitosis, constituyen un problema de salud pública a nivel nacional.

En base a ello establecemos la siguiente hipótesis / de trabajo:

- 1.- Analizar las hemoglobinopatías más frecuentes en nuestro medio.
- 2.- Referir los rasgos clínicos comunes y diferenciales de cada una de estas entidades.
- 3.- Analizar los datos hematológicos comunes y diferenciales de cada una de estas entidades.
- 4.- Estudiar las modalidades terapéuticas comunes y diferenciales de cada una de estas entidades.
- 5.- Analizar las repercusiones de cada una de estas entidades en el desarrollo somático, complicaciones cardíacas, hepáticas, oseas, rendimiento escolar y repercusión / socio-económica.

MATERIAL Y METODO

Para nuestro estudio, hemos revisado las historias / clínicas de un total de 96 casos de hemoglobinopatías de diferentes hospitales de Arabia Saudita, de las cuales:

- 35 casos son de Talasemia Mayor.
- 46 casos son de Drepanocitosis.
- 2 casos son de Talasemia Menor.
- 5 casos son de Drepanocitosis con Talasemia Alfa.
- 3 casos son de Drepanocitosis con Talasemia Beta.
- 3 casos son de Drepanocitosis con deficiencia de G.6.P.D.
- 1 caso es de Drepanocitosis con deficiencia de G. 6.P.D. y Talasemia Beta.
- 1 caso es de Talasemia Alfa con deficiencia de G. 6.P.D.

De las historias clínicas de estos enfermos, hemos / aplicado un protocolo que recoge la edad, sexo, diagnóstico de entrada, edad cuando se hace el diagnóstico, procedencia, antecedentes familiares, la existencia de: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, crisis hemolíticas o vasoclusivas/ e ictericia, además de exámenes analíticos que incluyen determinación de hemoglobina, hematocrito, número de hematíes,

VCM, HbCM, RDW, Reticulocitos, leucocitos y estudio de la / hemoglobina. Estos datos pertenecen al momento del diagnós- tico. Posteriormente cuando se revisa la historia, obtene - mos los datos de la ferritina, bilirrubina, GpT, fosfatasas alcalinas y ácido úrico, y si existen complicaciones cardía cas, hepáticas, oseas y su repercusión sobre el crecimiento y el rendimiento escolar, asímismo analizamos los tratamien tos seguidos que incluyen la hipertransfusión, la utiliza - ción de desferroxamina, vacunas profilácticas, antibiotera pia profiláctica, ácido fólico y vitamina C, así como si ha sido o no esplenectomizado el paciente.

Las historias clínicas fueron realizadas por los mé- dicos de los diferentes hospitales del país que son los si- guientes: Hospital Universitario en la provincia del Este, / Hospital militar en el Sur y Hospital de la Guardia Nacio - nal en la provincia Oeste.

El hemograma fue realizado por el método Coulter Mo- del (STKR) de dónde se obtienen los parámetros anteriormen- te citados. El estudio de la hemoglobina se realizó median- te la electroforesis de hemoglobina siguiendo el método de Acetato de Celulosa y a un pH alcalino para niños menores / de 6 meses. La ferritina se realiza siguiendo el método / Amerlite Fluoroimmunassay Methodology (FIA).

Los exámenes bioquímicos (bilirrubina, GpT, fosfatasas alcalinas y ácido úrico) fueron realizados mediante el método Admission Profile-Routine Chemistry parameters on Hitachi: 717.

Las complicaciones cardíacas venían determinadas por la presencia de un soplo cardíaco, una cardiomegalia por radiografía antero-posterior de tórax y/o un electrocardiograma patológico realizado por el sistema Hewlett Packard / 4700 A.

Las complicaciones hepáticas venían determinadas por la presencia de una alteración de las transaminasas y la / presencia o no de marcadores de hepatitis realizado por el método IMX Abott.

Consideramos afectación osea ante la presencia de la típica facies asiática del enfermo talasémico, caracterizada por los rasgos mongoloides, pómulos salientes, engrosamiento de encías, dientes prominentes, aumento de grosor en los huesos del cráneo, engrosamiento de la bóveda con la / cortical adelgazada y ensanchamiento del espacio diploico / con un aspecto estriado confirmando la imagen radiológica / del llamado cráneo en cepillo y/o la presencia de osteoporosis y osteomielitis tanto aguda como crónica documentadas / por estudio radiológico.

Para valorar la existencia o no de un hipocrecimiento, se utilizaron las tablas de Tanner, considerándose la / alteración del mismo cuando sus valores estaban por debajo / del percentil 3 en relación con la edad y sexo del paciente utilizando la báscula y el tallímetro "seca".

El rendimiento escolar se consideró inadecuado cuando a juicio del profesorado existía fracaso escolar.

El tipo de tratamiento seguido, lo obtenemos de las historias clínicas anteriormente referidas.

- El método estadístico empleado es el Test de Student. Desonques en las páginas 225-226.

PROCOLO

HEMOGLOBINOPATIAS EN EL NIÑO EN ARABIA SAUDITA - PROTOCOLO

Filiación:

Diagnóstico:

Edad Diag:

PRESENTACION CLINICA: Palidez: Hepatomegalia: Esplenomegalia: Crisis:
Accidental: Screening: Ictericia:

INVESTIGACIONES: Hb: VCM: HbCM: RDW: Retic: Leuco:
Hb Electroforética: HbS: HbA: HbA2: HbF: Otras Hb:
Historia Familiar: Padre: Madre: Hermanos:
Ferritina: Sideremia:
Función Hepática: GPT: GG PP: Fosf.Alcal: Bilirr: Alb: Glob:
Colesterol: Ac. Urico: Glucosa: Hepatitis B:

COMPLICACIONES: Cardíacas: Cardiomegalia Alt EKG: Indice Cardio/Torácico:
Hepáticas:
Endocrinas:
Cutáneas:
Oseas:
Crecimiento: Peso: Talla: Relación Peso/Talla:

TRATAMIENTO: Hipertransfusión: Desferrioxamina: Bomba de infusión: Esplenectomía:
Antibióticos profilaxis: Vacunas profilaxis: Ac. fólico: Vit. C:

RESULTADOS

Nº = caso Nº
Hb = gr.%
VCM = microgramo
HbCM = microgramo
RDW = --
Retic. = ‰
Leuco. = ‰

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Pali-dez	Hepato-megal.	Esple-nomeg.	Crisis	Icteri-cia
1	4 1/2a	M	B.tal.mayor	5 1/2m	Este	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
2	8 a.	F	" "	5 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3	6 1/2a	M	" "	5 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
4	3 a.	M	" "	6 1/2m	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
5	11 a.	M	" "	4 1/2m	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
6	13 a.	M	" "	4 1/2m	"	Sí	No	Sí	No	No	No
7	10 a.	F	" "	5 m.	"	--	No	Sí	Sí	No	No
8	2 1/2a	M	" "	2 1/2m	"	--	No	Sí	Sí	No	No
9	9 a.	M	" "	10 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	No	Sí
10	7 a.	M	" "	8 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	No	No
11	8 a.	F	" "	2 1/2m	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Pali-dez	Hepato-megal.	Esple- nomeg.	Crisis	Icteri- cia
12	15 m.	M	B.tal.mayor	2 1/2m	Este	Sí	No	Sí	Sí	No	No
13	4 a.	M	" "	3 m.	"	--	No	Sí	Sí	No	No
14	4 a.	F	" "	3 1/2m	"	--	Sí	Sí	Sí	No	No
15	5 a.	M	" "	3 m.	"	Sí	Sí	No	No	No	No
16	4 1/2a	M	" "	3 m.	"	--	Sí	No	No	No	No
17	10 a.	M	" "	3 1/2m	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
18	5 1/2a	M	" "	7 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	No	No
19	11 a.	F	" "	6 m.	Oeste	--	Sí	Sí	Sí	No	No
20	6 a.	M	" "	40 d.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
21	10 a.	M	" "	10 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	No	No
22	6 a.	F	" "	3 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	No	Sí

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Palidez	Hepato- megal.	Esple- nomeg.	Crisis	Icteri- cia
23	2 a.	M	B.tal.mayor	4 m.	Oeste	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
24	12 a.	M	" "	9 m.	"	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
25	7 a.	M	" "	6 m.	Sur	Sí	No	Sí	Sí	No	No
26	11 a.	M	" "	4 m.	Oeste	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
27	10 a.	M	" "	6 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
28	4 a.	M	" "	14 d.	Sur	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
29	4 a.	M	" "	6 m.	"	--	No	No	No	No	Sí
30	8 a.	M	" "	2 a.	Oeste	Sí	No	Sí	Sí	No	No
31	6 a.	M	" "	12 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
32	3 a.	M	" "	18 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
33	7 a.	M	" "	18 m.	"	Sí	Sí	No	Sí	No	No

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provin- cia	Antec. Famil.	Pali- dez	Hepato- megal.	Esple- nomeg.	Crisis	Icteri- cia
34	12 a.	M	B.tal.mayor	15 m.	Oeste	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
35	6 a.	M	" "	12 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
36	6 a.	F	Drepanocit.	6 m.	Sur	Sí	No	No	No	No	No
37	2 a.	M	" "	4 1/2m	"	--	No	No	No	No	No
38	8 a.	F	" "	9 m.	"	Sí	Sí	No	No	Sí	No
39	5 1/2a	M	" "	12 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
40	5 1/2a	F	" "	8 m.	Este	Sí	Sí	No	No	Sí	No
41	5 a.	M	" "	12 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
42	8 a.	M	" "	14 m.	Sur	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
43	9 m.	M	" "	6 m.	"	Sí	Sí	No	No	Sí	No
44	7 a.	F	" "	12 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Palidez	Hepato megal.	Espleno meg.	Crisis	Ictericia
45	7 a.	M	Drepanocit.	2 a.	Sur	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
46	8 a.	F	" "	6 m.	Este	--	No	No	No	No	No
47	8 a.	M	" "	2 1/2a	"	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
48	16 m.	M	" "	7 m.	"	Sí	Sí	No	No	No	No
49	10 a.	F	" "	6 m.	Sur	--	Sí	No	No	Sí	No
50	2 a.	M	" "	15 m.	Este	Sí	No	No	No	Sí	No
51	13 a.	M	" "	12 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
52	10 a.	M	" "	10 m.	Sur	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
53	11 a.	F	" "	18 m.	Oeste	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
54	2 a.	M	" "	20 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
55	9 a.	M	" "	7 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Pali- dez	Hepato- megal.	Esple- nomeg.	Crisis	Icteri- cia
56	7 a.	M	Drepanocit.	4 a.	Sur	Sí	No	No	No	No	No
57	4 a.	F	" "	15 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	Sí	No
58	10 a.	F	" "	11 m.	Oeste	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
59	9 a.	M	" "	3 1/2 a	Sur	--	No	Sí	Sí	Sí	No
60	10 a.	M	" "	6 m.	"	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
61	8 a.	M	" "	12 m.	Oeste	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
62	8 a.	M	" "	2 a.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
63	10 a.	M	" "	13 m.	"	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
64	8 a.	M	" "	7 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
65	7 a.	M	" "	12 m.	Sur	Sí	No	No	No	Sí	No
66	5 a.	F	" "	15 m.	"	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Pali-dez	Hepato-megal.	Esple-nomeg.	Crisis	Icteri-cia
67	8 a.	F	Drepanocit.	18 m.	Oeste	Sí	No	No	No	Sí	No
68	11 a.	F	" "	12 m.	"	--	Sí	No	No	Sí	No
69	9 a.	M	" "	15 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
70	3 a.	F	" "	12 m.	"	Sí	No	No	No	Sí	No
71	5 a.	F	" "	9 m.	"	Sí	Sí	No	No	Sí	No
72	4 a.	F	" "	12 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
73	12 a.	F	" "	12 m.	Sur	Sí	No	Sí	No	Sí	No
74	6 a.	M	" "	16 m.	Oeste	--	Sí	No	No	Sí	No
75	3 a.	M	" "	8 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
76	11 a.	F	" "	8 m.	"	Sí	Sí	No	No	Sí	No
77	3 a.	M	" "	6 m.	"	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Palidez	Hepato-megal.	Espleno-meg.	Crisis	Ictericia
78	3 a.	M	Drepanocit.	11 m.	Oeste	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
79	6 a.	F	" "	9 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
80	7 a.	F	" "	3 a.	"	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
81	4 a.	F	" "	5 1/2a	"	--	No	No	No	No	No
82	8 a.	F	Drep.+ α -tal	13 m.	"	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
83	2 1/2a	M	" "	0 m.	Este	Sí	No	Sí	Sí	No	No
84	8 a.	M	" "	18 m.	"	--	No	Sí	Sí	Sí	No
85	4 a.	F	" "	10 m.	Sur	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
86	6 a.	M	" "	12 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	No	No
87	8 a.	M	Drep.+ β -tal	2 m.	Este	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
88	8 a.	M	" "	6 m.	Oeste	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Caso No	Edad	Sexo	Diagnóstico	Edad Diag	Provincia	Antec. Famil.	Palidez	Hepato-megalia	Esplenomeg.	Crisis	Ictericia
89	7 a.	M	Drep.+ β -tal	5 m.	Oeste	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
90	12 a.	F	Drep.+G.6.P. D.+ β -talas	12 m.	"	--	Sí	Sí	Sí	No	No
91	2 a.	F	α -talas.	9 m.	"	--	No	No	No	No	No
92	7 m.	F	" "	3 m.	"	--	No	No	No	No	No
93	6 a.	M	Drep.+G.6.P.D.	9 m.	"	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
94	2 a.	F	" "	4 m.	"	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
95	9 a.	F	" "	18 m.	"	--	Sí	No	No	Sí	Sí
96	7 a.	M	G.6.P.D.+ α -tal	10 m.	"	--	No	No	No	No	No

Caso Nº	Hb	Hct	Hematies	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferritina	Bilirrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
1	7.5	21.0	3.4	62.0	21.6	13.6	8.2	11.2	398	2.5	12	162	180
2	6.5	17	2.5	69	25.1	13	6.4	12.5	320	2.6	119	250	285
3	7.4	21.1	3.0	68	24.2	15	9.6	13	254	2.7	84	310	316
4	7.8	22.5	3.2	70.5	24.3	16	7.9	13.3	450	3.5	21	210	211
5	6.3	20.2	2.7	75	22.8	13.8	19.2	15.0	251	2.8	111	280	237
6	8.5	28.0	3.9	72	21.6	16.6	5.2	13.4	250	1.4	38	214	260
7	8.0	21.7	3.4	64	23.4	16.2	12.5	12.8	>1000	3.8	62	320	270
8	8.0	23.3	3.7	63	21.6	17	4.8	11.5	350	3.2	29	213	320
9	6.2	19.5	3.5	54.8	17.4	16.9	6.2	11.4	252	2.3	128	422	300
10	7.1	22.8	3.0	74.4	23.1	18	12.4	13.2	350	3.0	134	302	275
11	6.5	20.7	2.9	71.2	22.3	17.5	5.4	12.2	640	1.7	118	320	310

Caso No	Hb	Hct	Hematies	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferritina	Bilirrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
12	8.1	20.9	3.3	63.0	24.3	16.9	10.2	14.7	276	1.1	9	66	120
13	8.6	23.5	3.5	66.4	24.2	14.7	12.5	16	300	2.3	181	258	350
14	6.9	22.5	3.1	71.0	22.0	16.5	7.2	14.9	298	2.5	109	522	305
15	6.8	20.6	3.1	65.2	21.5	18	6.9	14.7	400	2.3	48	112	212
16	8.5	25.2	3.5	72	24.2	16.5	7.2	12.5	>1000	2.8	43	114	220
17	6.2	18.0	2.8	62.5	21.5	14.4	10.5	12.8	515	3.6	121	350	335
18	6.8	19.5	3.0	64	22.3	15	8.6	12.4	>1000	4.4	62	352	250
19	6.5	19.7	2.5	79	26	15.6	3	7.5	>1000	2.2	99	281	316
20	7.1	21.8	3.1	70	22.7	15.5	2.5	11	>1000	2.6	93	150	264
21	6.2	19.6	2.5	76	24	16	2.4	26	>1000	1.1	64	230	370
22	6.6	14.8	1.8	80.8	35.8	13.9	1.0	6.4	>1000	1.9	67	437	234

Caso Nº	Hb	Hct	Hematies	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferritina	Bilirrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
23	5.6	17.5	2.1	80	25.5	15.2	7.5	12.3	845	2.2	45	331	358
24	7.5	26.5	3.1	85	24	18	5.0	12.1	>1000	1.6	122	733	294
25	8.2	23.6	3.2	72	25	17	5.0	11	>1000	1.1	60	246	280
26	8.0	22.3	3.2	69	24.7	17.4	6.0	8.9	>1000	1.0	297	302	236
27	7.5	23.5	2.6	90	28.7	17.7	22.0	13	>1000	8.7	52	160	224
28	5.9	18.4	2.4	75	24	13	6.6	11.9	>1000	2.2	99	111	290
29	8.2	24.8	3.6	68	22.4	14.4	6.9	12.8	>1000	3.1	36	62	290
30	8.2	23.4	3.7	63	22	17.5	9.0	10.9	>1000	2.2	20	167	310
31	5.6	17.1	2.2	75.1	24.5	27.7	4.8	10.7	>1000	1.7	111	238	410
32	5.9	18.5	2.8	64.6	20.6	25.8	2.0	21.7	895	1.2	24	323	287
33	4.5	15.5	2.2	70	20.2	26.9	2.8	10.5	>1000	2.5	58	194	257

Caso No	Hb	Hct	Hema- ties	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferri- tina	Bili- rrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
34	5.1	16.5	2.4	67	20.7	23	0.4	7.2	>1000	2.6	49	187	221
35	8.5	23.5	4.2	56	20.2	21	8.0	11.7	>1000	1.2	36	88	310
36	9.2	26.9	3.5	75	25.6	22.4	10.8	15.0	--	1.0	20	250	250
37	8.6	25.7	3.2	80	26.7	21.9	6.7	13.8	--	1.1	45	250	175
38	8.6	25.5	3.1	80	26	23.5	6.9	14.5	--	1.1	48	259	190
39	8.7	28	3.7	75	23.3	21.9	7.0	13.5	--	1.2	59	120	175
40	7.3	23	3.2	71	22.5	22.8	9.0	14.2	--	1.0	15	135	185
41	7.7	22.7	2.6	87	29.4	22.5	5.3	11.8	--	1.1	60	220	275
42	7.7	22.7	2.8	79	26.7	20.5	8.5	16.9	--	1.2	25	218	300
43	7.9	22.6	2.7	82.2	28.7	19.5	6.6	13.5	--	1.1	16	146	120
44	7.8	26.3	3.0	85.5	25.3	18.5	10.5	15.2	--	1.2	33	195	260

Caso No	Hb	Hct	Hematies	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferritina	Bilirrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
45	8.1	25.0	2.7	90	29.1	22.5	14	16	350	1.0	23	170	205
46	10.1	32.4	4.0	81	25.2	24.5	11	18	--	1.0	15	112	250
47	6.3	18.7	2.1	89	29.9	23.7	15	16	--	2.6	66	90	245
48	6.8	19.8	2.3	83	28.5	22.5	8.0	15.3	--	1.2	28	150	185
49	7.9	22.8	2.2	104	35.9	22.7	8.0	13.8	--	2.0	19	115	350
50	9.2	26.6	3.5	76	26.2	22.2	5.2	14.8	--	0.7	11	122	195
51	7.8	23.3	2.4	95	31.8	21.9	9.0	12.9	--	1.2	41	152	111
52	8.4	25.1	3.1	80.9	27	23	12	20.8	440	1.4	58	226	280
53	8.5	24.9	2.6	93.5	31.8	27.7	14	14.8	320	4.4	83	217	489
54	6.6	20.3	2.7	74.9	24.3	28.1	12	16.2	345	1.5	46	261	284
55	5.2	18.8	1.8	100	27.6	26.3	17	14.1	--	1.8	492	299	270

Caso No	Hb	Hct	Hematies	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferritina	Bilirrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
56	9.0	28.4	4.3	66	20.9	20.2	15	21.1	885	0.5	40	273	270
57	7.0	21.7	2.5	87	28	28.8	15	21.2	--	1.0	35	225	115
58	8.7	26.3	2.8	94	31	21.5	17	15.6	--	0.4	39	232	360
59	8.7	26.1	3.0	86.7	28.8	20.4	18.5	12	--	1.0	41	195	185
60	9.5	27	2.7	99	34.8	19.6	26	18.3	530	4.5	98	285	308
61	7.0	21.7	2.5	84	27	19.6	18	30.4	450	2.0	119	524	470
62	4.6	15.5	2.1	74	21.9	21.9	20	22	--	4.7	22	225	175
63	7.7	22.9	2.8	79.4	26.6	22.4	14	12.3	--	1.1	35	232	200
64	5.7	18.9	2.9	64.7	19.5	25	30	15.9	--	0.8	25	220	195
65	7.2	22.8	2.2	102.7	32.4	21.4	24	20.5	--	1.0	38	220	215
66	8.2	24.7	3.2	76.9	25.5	24.1	15	14.9	--	1.0	22	211	215

Caso No	Hb	Hct	Hematies	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferritina	Bilirrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
67	8.2	24.7	2.7	89	29.8	25.5	23.5	22.5	--	1.0	26	220	235
68	7.6	23.0	2.4	93.9	30.9	20.9	10	12.4	--	0.4	38	109	171
69	6.8	22.6	2.6	86	25.8	23.7	17.2	28	--	1.6	44	295	215
70	9.3	28.3	3.7	76.4	25.1	26.3	12	11.4	--	0.9	15	118	185
71	8.2	24.9	3.4	72	23.7	27.3	30	10.7	--	1.1	35	211	200
72	6.7	21.5	2.3	90	28	28.5	17.5	16.5	--	2.1	53	191	251
73	7.1	20.3	2.0	97	33.9	19.5	24	17.5	819	1.4	45	160	397
74	7.6	25.9	3.6	72	21.1	17.5	10	15.1	--	1.0	20	218	181
75	6.2	20.2	2.3	85	26	32.7	27	24	--	2.0	62	437	272
76	7.0	21.2	2.4	86	28.3	18.8	10	21.8	--	0.5	35	237	187
77	6.4	19.6	2.5	76.7	25	34	31	17.8	--	1.0	28	240	220

Caso No	Hb	Hct	Hema- ties	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferri- tina	Bili- rrub.	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
78	9.8	30.1	3.6	83	27	19.3	14	14	--	2.1	62	538	326
79	7.7	25.4	3.3	75	22.7	23	16	13.7	--	1.1	22	185	220
80	9.0	28.6	3.8	74.3	23.3	21.3	9.0	9.8	--	1.0	38	240	240
81	9.6	31.5	4.5	68.6	20.9	24.1	3.0	8.6	--	0.9	18	210	211
82	6.9	22	3.6	60	18.8	23.3	11	15.6	--	--	--	--	--
83	10.1	27.2	4.0	68	25.2	24	6.5	16	--	1.0	52	105	210
84	9.9	30.9	4.1	74.2	23.7	17	8.9	14	--	1.2	24	480	215
85	8.1	25.3	3.3	76.2	24.3	21	6.9	14.9	--	1.5	21	140	195
86	5.6	16.6	2.3	72	24.2	23.2	15.2	14.8	--	1.2	15	112	180
87	8.1	25.7	3.5	73	23	19.2	5.5	12	>1000	4.4	92	320	285
88	4.8	17.2	2.0	86	23.9	18.7	25	28.6	411	2.0	25	193	295

Caso No	Hb	Hct	Hem- ties	VCM	Hb CM	RDW	Retic	Leuco	Ferri- tina	Bilirru- bina	GPT	Fosf. Alcal.	Acido úrico
89	7.4	23.6	2.8	83	26	23.3	16	13.2	--	--	--	--	--
90	5.2	16.9	1.7	96	29.4	24	30	12.2	1000	3.4	57	221	440
91	8.3	26.7	4.6	57.4	17.8	25	10	6.1	145	--	--	--	--
92	9.4	26.9	4.8	56	19.5	16.4	4.0	9.5	--	--	--	--	--
93	4.7	15.0	1.6	92.4	28.8	32.4	30	23.2	86	5.5	--	--	--
94	5.3	16.0	1.9	81.6	27	38.4	29	6.3	--	4.5	--	--	--
95	5.2	16.7	2.1	79	24.5	27	19	28	--	4.8	--	--	--
96	1.0	31.1	5.0	61.6	19.8	14.1	2.0	5.8	24	--	--	--	--

Caso Nº	Comp. Card.	Comp. Hepat	Comp. oseas	Hipo-crec.	Rend. Escol	Hiper-transf	Desferoxamin	Bomba Infus	Esplenect.	Vacuna Profil	Antib. Profil	Acido fólic	Vit. C.
12	No	No	No	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
13	No	No	No	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
14	Sí	No	No	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
15	Sí	No	No	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
16	Sí	No	Sí	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
17	Sí	Sí	No	Sí	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
18	Sí	No	Sí	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
19	Sí	No	Sí	Sí	Regular	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
20	Sí	No	Sí	Sí	Bueno	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
21	Sí	No	Sí	No	Regular	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
22	Sí	No	Sí	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No

Caso Nº	Comp. Card.	Comp. Hepat	Comp. oseas	Hipo-crec.	Rend. Escol	Hiper-transf	Desfer oxamin	Bomba Infus	Esple nect.	Vacuna Profil	Antib. Profil	Acido fólic	Vit. C.
23	No	No	No	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
24	Sí	No	Sí	Sí	--	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No
25	Sí	No	Sí	No	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
26	Sí	Sí	Sí	Sí	Regular	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
27	Sí	Sí	Sí	Sí	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
28	Sí	No	No	No	Bueno	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
29	Sí	No	Sí	No	--	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
30	No	No	No	No	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
31	Sí	No	Sí	No	--	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
32	No	No	Sí	No	Bueno	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No
33	No	No	No	No	Regular	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí

Caso Nº	Comp. Card.	Comp. Hepat	Comp. oseas	Hipo-crec.	Rend. Escol	Hiper-transf	Desferoxamin	Bomba Infus	Esplenect.	Vacuna Profil	Antib. Profil	Acido fólic	Vit. C.
45	No	No	No	No	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
46	No	No	No	No	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
47	No	No	No	No	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
48	No	No	No	No	--	No	No	No	No	No	No	No	No
49	No	No	Sí	No	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
50	No	No	No	No	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
51	No	No	No	Sí	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
52	Sí	No	No	Sí	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
53	Sí	Sí	Sí	No	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
54	Sí	No	Sí	No	--	No	No	No	No	No	No	Sí	No
55	Sí	Sí	Sí	No	--	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No

TABLAS

TALASEMIA

	<u>Hb</u>	<u>VCM</u>	<u>HbCM</u>	<u>RDW</u>	<u>Retic.</u>	<u>Leuco.</u>
1	7.5	62	21.6	13.6	8.2	11.5
2	6.5	69	25.1	13	6.4	12.5
3	7.4	68	24.2	15	9.6	13
4	7.8	70.5	24.3	16	7.9	13.3
5	6.3	75	22.8	13.8	19.2	15
6	8.5	72	21.6	16.6	5.2	13.4
7	8	64	23.4	16.2	12.5	12.8
8	8	63	21.6	17	4.8	11.5
9	6.2	54.8	17.4	16.9	6.2	11.4
10	7.1	74.4	23.1	18	12.4	13.2
11	6.5	71.2	22.3	17.5	5.9	12.2
12	8.1	63	24.3	16.9	10.2	14.7
13	8.6	66.4	24.2	14.7	12.5	16
14	6.9	71	22	16.5	7.2	14.9
15	6.8	65.2	21.5	18	6.9	14.7
16	8.5	72	24.2	16.5	7.2	12.5
17	6.2	62.5	21.5	14.4	10.5	12.8
18	6.8	64	22.3	15	8.6	12.4
19	6.5	79	26	15.6	3	7.5
20	7.1	70	22.7	15.5	2.5	11
21	6.2	76	24	16	24	26
22	6.6	80.8	35.8	13.9	1	6.4
23	5.6	80	25.5	15.2	7.5	12.3
24	7.5	85	24	18	5	12.1
25	8.2	72	25	17	5	11
26	8	69	24.7	17.4	6	8.9
27	7.5	90	28.7	17.4	20	13
28	5.9	75	24	13	6.6	11.9
29	8.2	68	22.4	14.4	6.4	12.8
30	8.2	63	22	17.5	9	10.9
31	5.6	75.1	24.5	27.7	4.8	10.7
32	5.9	64.6	20.6	25.8	2	21.7
33	4.5	70	20.2	26.9	28	10.5
34	5.1	67	20.7	23	0.4	7.2
35	8.5	56	20.2	21	8	11.7

DREPANOCITOSIS

	<u>Hb</u>	<u>VCM</u>	<u>HbCM</u>	<u>RDW</u>	<u>Retic.</u>	<u>Leuco.</u>
1	9.2	75	25.6	22.4	10.8	15
2	8.6	80	26.7	21.9	6.7	13.8
3	8.6	80	26	23.5	6.7	14.5
4	8.7	75	23.3	21.9	7	13.5
5	7.3	71	22.5	22.8	9	14.2
6	7.7	87	29.5	22.5	5.3	11.8
7	7.7	79	26.7	20.5	8.5	16.9
8	7.9	82.2	28.7	19.5	6.6	13.5
9	7.8	85.5	25.3	18.5	10.5	15.2
10	8.1	90	29.1	22.5	14	16
11	10.1	81	25.2	24.5	11	18
12	6.3	89	29.9	23.7	15	16
13	6.8	83	28.5	22.5	8	15.3
14	7.9	104	35.9	22.7	8	13.8
15	9.2	76	26.2	22.2	5.2	14.8
16	7.8	95	31.8	21.9	9	12.9
17	8.4	80.9	27	23	12	20.8
18	8.5	93.5	31.8	27.7	14	14.8
19	6.6	74.9	24.3	28.1	13	16.2
20	5.2	100	27.6	26.3	17	14.1
21	9	66	20.9	20.2	15	21.1
22	7	87	28	28.8	15	21.2
23	8.7	94	31	21.5	17	15.6
24	8.7	86.7	28.8	20.4	18.5	12
25	9.5	99	34.8	19.6	26	18.3
26	7	84	27	19.6	18	30.4
27	4.6	74	21.9	21.9	20	2.2
28	7.7	79.4	26.6	22.4	14	12.3
29	5.7	64.7	19.5	25	30	15.9
30	7.2	102.7	32.4	21.4	24	20.5
31	8.2	76.9	25.5	24.1	15	14.9
32	8.2	89	29.8	25.5	23.5	22.5

DREPANOCITOSIS

	<u>Hb</u>	<u>VCM</u>	<u>HbCM</u>	<u>RDW</u>	<u>Retic.</u>	<u>Leuco.</u>
33	7.6	93.9	30.9	20.9	11.8	12.4
34	6.8	86	25.8	23.7	17.2	28
35	9.3	76.4	25.1	26.3	12.1	11.4
36	8.2	72	23.7	27.3	30	10.7
37	6.7	90	28	28.5	17.5	16.5
38	7.1	97	33.9	19.5	24	17.5
39	7.6	72	21.1	17.5	10	15.1
40	6.2	85	26	32.7	27	24
41	7.0	86	28.3	18.8	10	21.8
42	6.4	76.7	25	34	31	17.8
43	9.8	83	27	19.3	14	14
44	7.7	75	22.7	23	16	13.7
45	9	74.3	23.3	21.3	9	9.8
46	9.6	68.6	20.9	24.1	3	8.6

HbTALASEMIA (Grupo 1)DREPANOCITOSIS (Grupo 2)

<u>Observado</u> <u>Hb (1)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores observados</u> <u>(2)</u>	<u>Observado</u> <u>Hb (3)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores Observados</u> <u>(4)</u>
7.5	56.25	9.2	84.64
6.5	42.25	8.6	73.96
7.4	54.76	8.6	73.96
7.8	60.84	8.7	75.69
6.3	39.69	7.3	53.29
8.5	72.25	7.7	59.29
8.0	64.00	7.7	59.29
8.0	64.00	7.9	62.41
6.2	38.44	7.8	60.84
7.1	50.41	8.1	65.61
6.5	42.25	10.1	102.01
8.1	65.61	6.3	39.69
8.6	73.96	6.8	46.24
6.9	47.61	7.9	62.41
6.8	46.24	9.2	84.64
8.5	72.25	7.8	60.84
6.2	38.44	8.4	70.56
6.8	46.24	8.5	72.25
6.5	42.25	6.6	43.56
7.1	50.41	5.2	27.04
6.2	38.44	9.0	81.00
6.6	43.56	7.0	49.00
5.6	31.36	8.7	75.69
7.5	56.25	8.7	75.69
8.2	67.24	9.5	90.25
8.0	64.00	7.0	49.00
7.5	56.25	4.6	21.16
5.9	34.81	7.7	59.29
8.2	67.24	5.7	32.49
8.2	67.24	7.2	51.84
5.6	31.36	8.2	67.24

Hb

<u>TALASEMIA (Grupo 1)</u>		<u>DREPANOCITOSIS (Grupo 2)</u>	
Observado Hb (1)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (2)	Observado Hb (3)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (4)
7.5	56.25	8.2	67.24
8.2	67.24	7.6	57.76
8.0	64.00	6.8	46.24
7.5	56.25	9.3	86.49
5.9	34.81	8.2	67.24
8.2	67.24	6.7	44.89
8.2	67.24	7.1	50.41
5.6	31.36	7.6	57.76
5.9	34.81	6.2	38.44
4.5	20.25	7.0	49.00
5.1	26.01	6.4	40.96
8.5	72.25	9.8	96.04
<hr/>	<hr/>	7.7	59.29
246.8	1.779.22	9.0	81.00
		9.6	92.16
		<hr/>	<hr/>
		358.9	2.921.23

Hb

Media grupo 1 = 7.0

Media grupo 2 = 7.8

Diferencia = 0.8

$$\text{Sum } (x_1 - \bar{x}_1)^2 = 1779.2 - (246.8)^2/35 = 39$$

$$\text{Sum } (x_2 - \bar{x}_2)^2 = 2921.2 - (358.9)^2/46 = 121$$

$$s^2 = (39 + 121) / (35 + 46 - 2) = \frac{160}{79} = 2$$

$$t = 0.8 \div \sqrt{2/35 + 2/46}$$

$$= 0.8 \div \sqrt{0.05 + 0.04}$$

$$= 0.8 \div 0.3 = 2.6$$

$$a + \frac{b}{81} = 2.58 + \frac{5.30}{81} = 2.58 + 0.06 = 2.6$$

$P < 0.01$

VCM

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
Observado	(Elevado al cuadrado)	Observado	(Elevado al cuadrado)
Hb (1)	Valores observados	Hb (3)	Valores observados
	(2)		(4)
62	3844	75	5625
69	4761	80	6400
68	4624	80	6400
70.5	4970.25	75	5625
75	5625	71	5041
72	5184	87	7569
64	4096	79	6241
63	3969	82.2	6756.84
54.8	3003.04	85.5	7310.25
74.4	5535.36	90	8100
71.2	5069.44	81	6561
63	3969	89	7921
66.4	4408.96	83	6889
71	5041	104	10816
65.2	4251.04	76	5776
72	5184	95	9025
62.5	3906.25	80.9	6544.81
64	4096	93.5	8742.25
79	6241	74.9	5610.01
70	4900	100	10000
76	5776	66	4356
80.8	6528.64	87	7569
80	6400	94	8836
85	7225	86.7	7516.89
72	5184	99	9801
69	4761	84	7056
90	8100	74	5476
75	5625	79.4	6304.36
68	4624	64.7	4186.09
63	3969	102.7	10547.29
75.1	5640.01	76.9	5913.61

VCM

TALASEMIA

DREPANOCITOSIS

<u>Observado</u> <u>Hb (1)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores observados</u> <u>(2)</u>	<u>Observado</u> <u>Hb (3)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores observados</u> <u>(4)</u>
64.6	4173.16	89	7921
70	4900	93.9	8817.21
67	4489	86	7396
56	3136	76.4	5836.96
<hr/>	<hr/>	72	5184
2448.5	173209.1	90	8100
		97	9409
		72	5184
		85	7225
		86	7396
		76.7	5882.89
		83	6889
		75	5625
		74.3	5520.49
		68.6	4705.96
		<hr/>	<hr/>
		3821.37	321607.91

VCM

Media grupo 1 = 69.9

Media grupo 2 = 83

Diferencia = 13.1

$$\text{Sum } (x_1 - \bar{x}_1)^2 = 173209.1 - (2448.5)^2/35 = 1919$$

$$\text{Sum } (x_2 - \bar{x}_2)^2 = 321607.9 - (3821.3)^2/46 = 4165.9$$

$$s^2 = (1919 + 4165.9) / (35 + 46 - 2) = \frac{6084.9}{79} = 77$$

$$t = 13.1 \div \sqrt{77/35 + 77/46}$$

$$t = 13.1 \div \sqrt{2.2 + 1.6}$$

$$t = 13.1 \div 1.9 = 6.9$$

$$a + \frac{b}{81} = 2.58 + \frac{5.30}{81} = 2.58 + 0.06 = 2.6$$

P < 0.01

HbCM

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
Observado Hb (1)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (2)	Observado Hb (3)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (4)
21.6	466.56	25.6	655.36
25.6	655.36	26.7	712.89
24.2	585.64	26	676
24.3	590.49	23.3	542.89
22.8	519.84	22.5	506.25
21.6	466.56	29.5	870.25
23.4	547.56	26.7	712.89
21.6	466.56	28.7	823.69
17.4	302.76	25.3	640.09
23.1	533.61	29.1	846.81
22.3	497.29	25.2	635.04
24.3	590.49	29.9	894.01
24.2	585.64	28.5	812.25
2	484	35.9	1288.81
21.5	462.25	26.2	686.44
24.2	585.64	31.8	1011.24
21.5	462.25	27	729
22.5	506.25	31.8	1011.24
26	676	24.3	590.49
22.7	515.29	27.6	761.76
24	576	20.9	436.81
35.8	1281.64	28	784
25.5	650.25	31	961
24	576	28.8	829.44
25	625	34.8	1211.04
24.7	610.09	27	729
28.7	823.69	21.9	479.61
24	576	26.6	707.56
22.4	501.76	19.5	380.25
22	484	32.4	1049.76
24.5	600.25	25.5	650.25

HbCM

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
<u>Observado</u> <u>Hb (1)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores observados</u> <u>(2)</u>	<u>Observado</u> <u>Hb (3)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores observados</u> <u>(4)</u>
20.6	424.36	29.8	888.04
20.2	408.04	30.9	954.81
20.7	428.49	25.8	655.36
20.2	408.04	25.1	630.01
		23.7	561.69
<u>819.1</u>	<u>19469.6</u>	28	784
		33.9	1149.21
		21.1	445.21
		26	676
		28.3	800.89
		25	625
		27	729
		22.7	515.29
		23.3	542.89
		20.9	436.81
		<u>1239.3</u>	<u>34020.3</u>

HbCM

Media grupo 1 = 23.4

Media grupo 2 = 26.9

Diferencia = 3.5

$$\text{Sum } (x_1 - \bar{x}_1)^2 = 19469.6 - (819.1)^2/35 = 300.4$$

$$\text{Sum } (x_2 - \bar{x}_2)^2 = 34020.3 - (1239.3)^2/46 = 632$$

$$s^2 = (300.4 + 632) / (35 + 46 - 2) = \frac{932.4}{79} = 11.8$$

$$t = 3.5 \div \sqrt{11.8/35 + 11.8/46}$$

$$t = 3.5 \div \sqrt{0.3 + 0.2}$$

$$t = 3.5 \div 0.7 = 5$$

$$a + \frac{b}{81} = 2.58 + \frac{5.30}{81} = 2.58 + 0.06 = 2.6$$

$P < 0.01$

RDW

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
Observado Hb (1)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (2)	Observado Hb (3)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (4)
13.6	184.96	22.4	501.76
13	169	21.9	479.61
15	225	23.5	552.25
16	256	21.9	479.61
13.8	190.44	22.8	519.84
16.6	275.56	22.5	506.25
16.2	262.44	20.5	420.25
17	289	19.5	380.25
16.9	285.61	18.5	342.25
18	324	22.5	506.25
17.5	306.25	24.5	600.25
16.9	285.61	23.7	561.69
14.7	216.09	22.5	506.25
16.5	272.25	22.7	515.29
18	324	22.2	492.84
16.5	272.25	21.9	479.61
14.4	207.36	23	529
15	225	27.7	767.29
15.6	243.36	28.1	789.61
15.5	240.25	26.3	691.69
16	256	20.2	408.04
13.9	193.21	28.8	829.44
15.2	231.04	21.5	462.25
18	324	20.4	416.16
17	289	19.6	384.16
17.4	302.76	19.6	384.16
17.4	302.76	21.9	479.61
13	169	22.4	501.76
14.4	207.36	25	625
17.5	306.25	21.4	457.96
27.7	767.29	24.1	580.81

RDW

TALASEMIA

DREPANOCITOSIS

<u>Observado</u> <u>(1)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores observados</u> <u>(2)</u>	<u>Observado</u> <u>(3)</u>	<u>(Elevado al cuadrado)</u> <u>Valores observados</u> <u>(4)</u>
25.8	665.64	25.5	650.25
26.9	723.61	20.9	436.81
23	529	23.7	561.69
21	441	26.3	691.69
<hr/>	<hr/>	27.3	745.29
600.9	10762.3	28.5	812.25
		19.5	380.25
		17.5	306.25
		32.7	1069.29
		18.8	353.44
		34	1156
		19.3	372.49
		23	529
		21.3	453.69
		24.1	580.81
		<hr/>	<hr/>
		1065.9	25250.3

RDW

Media grupo 1 = 17.1

Media grupo 2 = 23.1

Diferencia = 6

$$\text{Sum } (x_1 - \bar{x}_1)^2 = 10762.3 - (600.9)^2/35 = 445.8$$

$$\text{Sum } (x_2 - \bar{x}_2)^2 = 25250.3 - (1065.9)^2/46 = 551.6$$

$$s^2 = (445.8 + 551.6) / (35 + 46 - 2) = \frac{997.4}{79} = 12.6$$

$$t = 6 \div \sqrt{12.6/35 + 12.6/46}$$

$$t = 6 \div \sqrt{0.3 + 0.2}$$

$$t = 6 \div 0.7 = 8.5$$

$$a + \frac{b}{81} = 2.58 + \frac{5.30}{81} = 2.58 + 0.06 = 2.6$$

$P < 0.01$

Retic.

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
Observado (1)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (2)	Observado (3)	(Elevado al cuadrado) Valores Observados (4)
8.2	67.24	10.8	116.4
6.4	40.96	6.7	44.89
9.6	92.16	6.7	44.89
7.9	62.41	7.0	49
19.2	368.64	9.0	81
5.2	27.04	5.3	28.09
12.5	156.25	8.5	72.25
4.8	23.04	6.6	43.56
6.2	38.44	10.5	110.25
12.4	153.76	14	196
5.9	34.81	11	121
10.2	104.04	15	225
12.5	156.25	8.0	64
7.2	51.84	8.0	64
6.9	47.61	5.2	27.04
7.2	51.84	9.0	81
10.5	110.25	12	144
8.6	73.96	14	196
3.0	9.0	13	169
2.5	6.25	17	289
24	576	15	225
1.0	1.0	15	225
7.5	56.25	17	289
5.0	25	18.5	342.25
5.0	25	26	676
6.0	36	18	324
20	400	20	400
6.6	43.56	14	196
6.4	40.96	30	900
9.0	81	24	576
4.8	23.04	15	225

Retic.

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
Observado (1)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (2)	Observado (3)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (4)
2.0	23.04	23.5	552.25
28	784	11.8	139.24
0.4	0.16	17.2	295.84
8.0	64	12.1	146.41
<hr/>	<hr/>	30	900
300.6	3835.7	17.5	306.25
		24	576
		10	100
		27	729
		10	100
		31	961
		14	196
		16	256
		9.0	81
		3.0	9.0
		<hr/>	<hr/>
		665.9	11892.6

Retic.

$$\text{Media grupo 1} = 8.5$$

$$\text{Media grupo 2} = 14.4$$

$$\text{Diferencia} = 5.9$$

$$\text{Sum } (x_1 - \bar{x}_1)^2 = 3835.7 - (300.6)^2/35 = 1254$$

$$\text{Sum } (x_2 - \bar{x}_2)^2 = 11892.6 - (665.9)^2/46 = 2253$$

$$s^2 = (1254 + 2253) / (35 + 46 - 2) = \frac{3507}{79} = 44.3$$

$$t = 5.9 \div \sqrt{44.3/35 + 44.3/46}$$

$$t = 5.9 \div \sqrt{1.22 + 0.9}$$

$$t = 5.9 \div 1.4 = 4.2$$

$$a + \frac{b}{81} = 2.58 + \frac{5.30}{81} = 2.58 + 0.06 = 2.6$$

$$P < 0.01$$

Leuco.

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
Observado (1)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (2)	Observado (3)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (4)
11.5	132.25	15	225
12.5	156.25	13.8	190.44
13	169	14.5	210.25
13.3	176.89	13.5	182.25
15	225	14.2	201.64
13.4	179.56	11.8	139.24
12.8	163.84	16.9	285.61
11.5	132.25	13.5	182.25
11.4	129.96	15.2	231.04
13.2	174.24	16	256
12.2	148.84	18	324
14.7	216.09	16	256
16	256	15.3	234.09
14.9	222.01	13.8	190.44
14.7	216.09	14.8	219.04
12.5	156.25	12.9	166.41
12.8	163.84	20.8	432.64
12.4	153.76	14.8	219.04
7.5	56.25	16.2	262.44
11	121	14.1	198.81
26	416	21.1	445.21
6.4	40.96	21.2	449.44
12.3	151.29	15.6	243.36
12.1	146.41	12	144
11	121	18.3	334.89
8.9	79.21	30.4	924.16
13	169	2.2	4.84
11.9	141.61	12.3	151.29
12.8	163.84	15.9	252.81
10.9	118.81	20.5	420.25
10.7	114.49	14.9	222.01

Leuco.

<u>TALASEMIA</u>		<u>DREPANOCITOSIS</u>	
Observado (1)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (2)	Observado (3)	(Elevado al cuadrado) Valores observados (4)
21.7	470.89	22.5	506.25
10.5	110.25	12.4	153.76
7.2	51.84	28	784
11.7	136.89	11.4	129.96
<hr/>	<hr/>	10.7	114.49
443.4	5781.8	16.5	272.25
		17.5	306.25
		15.1	228.01
		24	576
		21.8	475.24
		17.8	316.84
		14	196
		13.7	187.69
		9.8	96.04
		8.6	73.96
		<hr/>	<hr/>
		729.3	12615.6

Leuco.

Media grupo 1 = 12.6

Media grupo 2 = 15.8

Diferencia = 3.2

$$\text{Sum } (x_1 - \bar{x}_1)^2 = 5781.8 - (443.4)^2/35 = 164.6$$

$$\text{Sum } (x_2 - \bar{x}_2)^2 = 12615.6 - (729.3)^2/46 = 1053.1$$

$$s^2 = (164.6 + 1053.1) / (35 + 46 - 2) = \frac{1217.7}{79} = 15.4$$

$$t = 3.2 \div \sqrt{15.4/35 + 15.4/46}$$

$$t = 3.2 \div \sqrt{0.4 + 0.3}$$

$$t = 3.2 \div \sqrt{0.7}$$

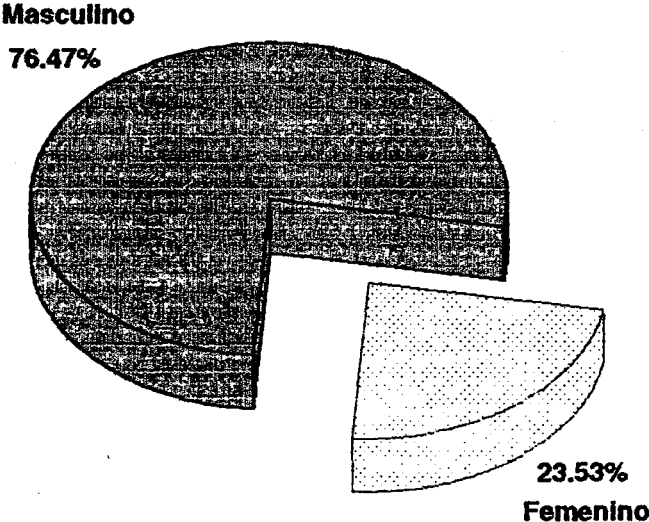
$$t = 3.2 \div 0.8 = 4$$

$$a + \frac{b}{81} = a + \frac{5.30}{81} = 2.58 + 0.06 = 2.6$$

$P < 0.01$

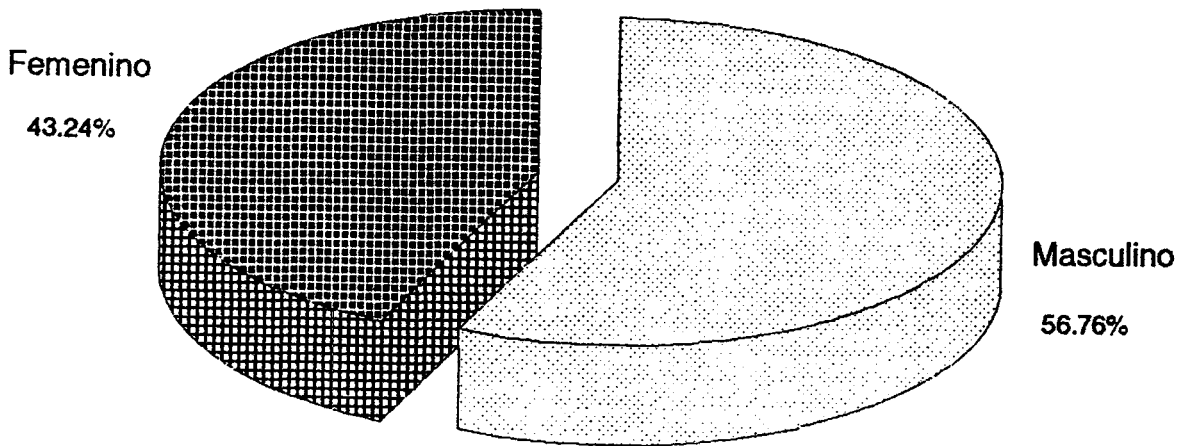
GRAFICAS

B. Thalasemia Relacion Masculino/Femenino

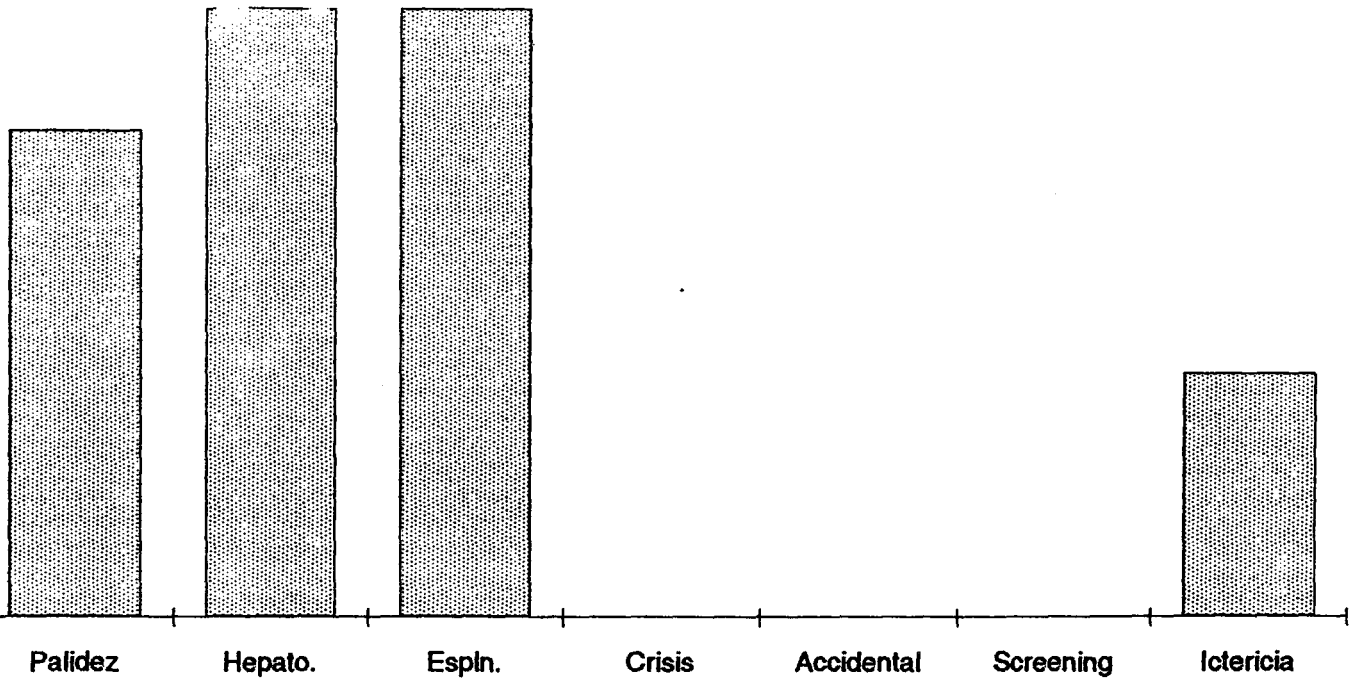


Drepanocitosis

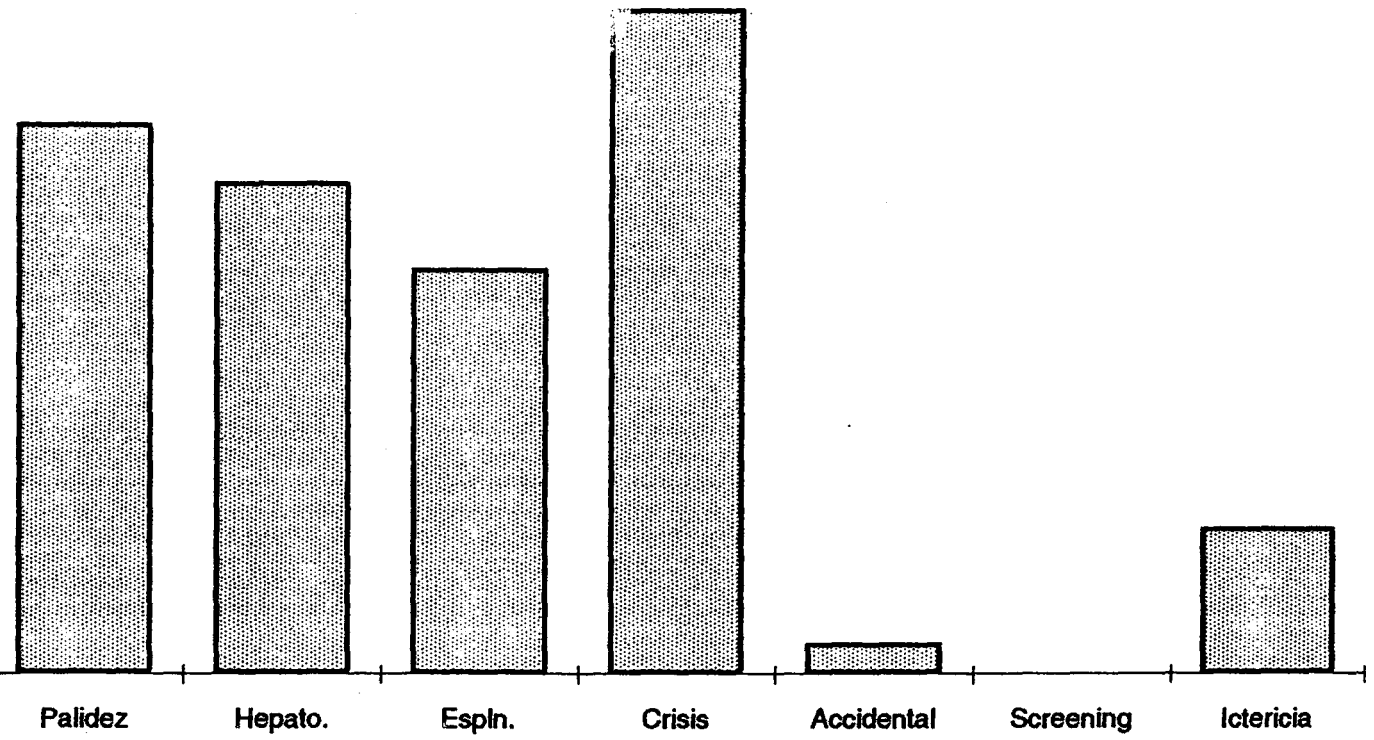
Relacion Masculino/Femenino



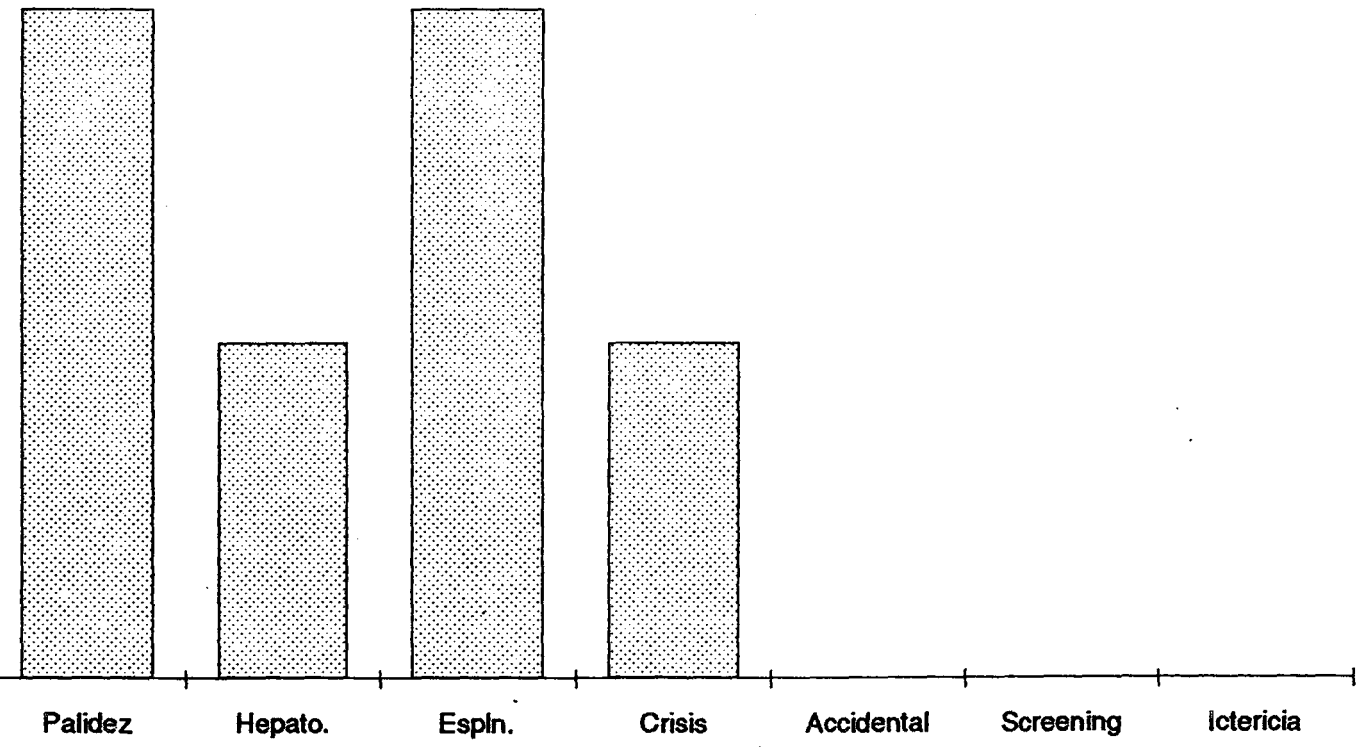
Presentacion Clinica :B.Thalasemia Mayor



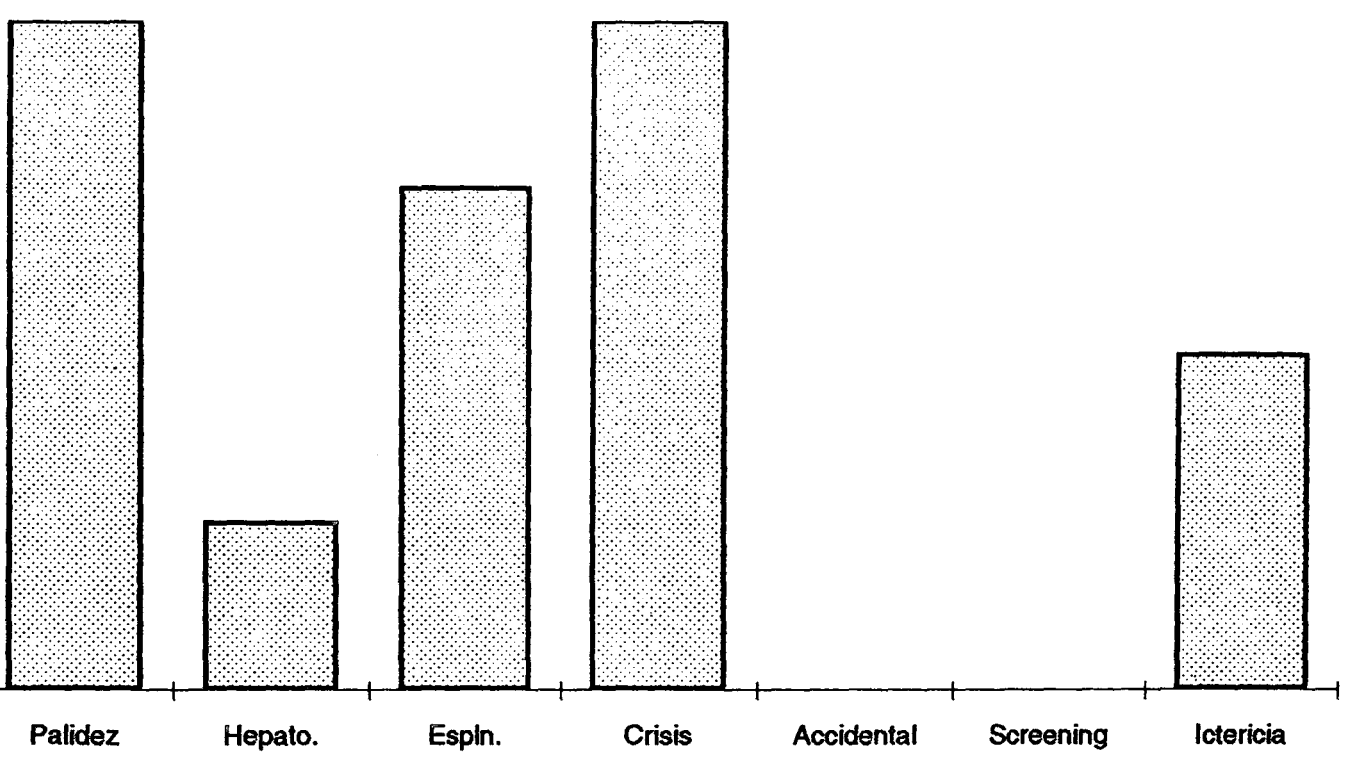
Presentacion Clinica : Drepanocitosis



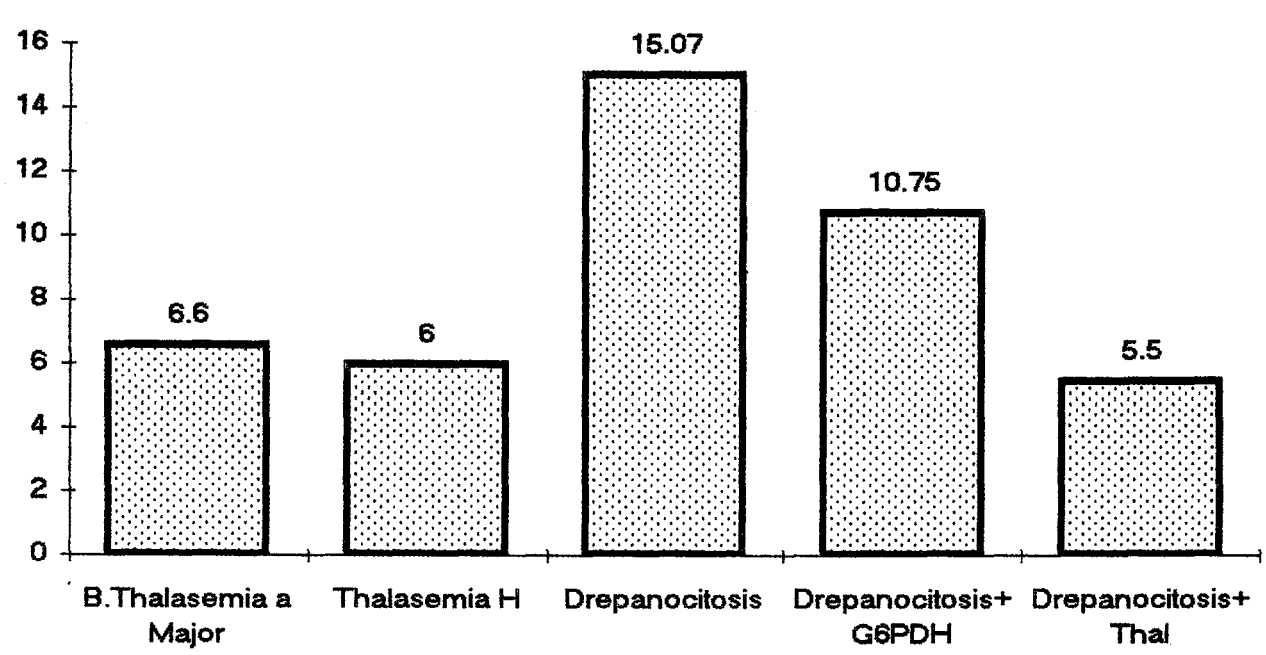
Presentacion Clinica : Drepanocitosis + T. falciparum



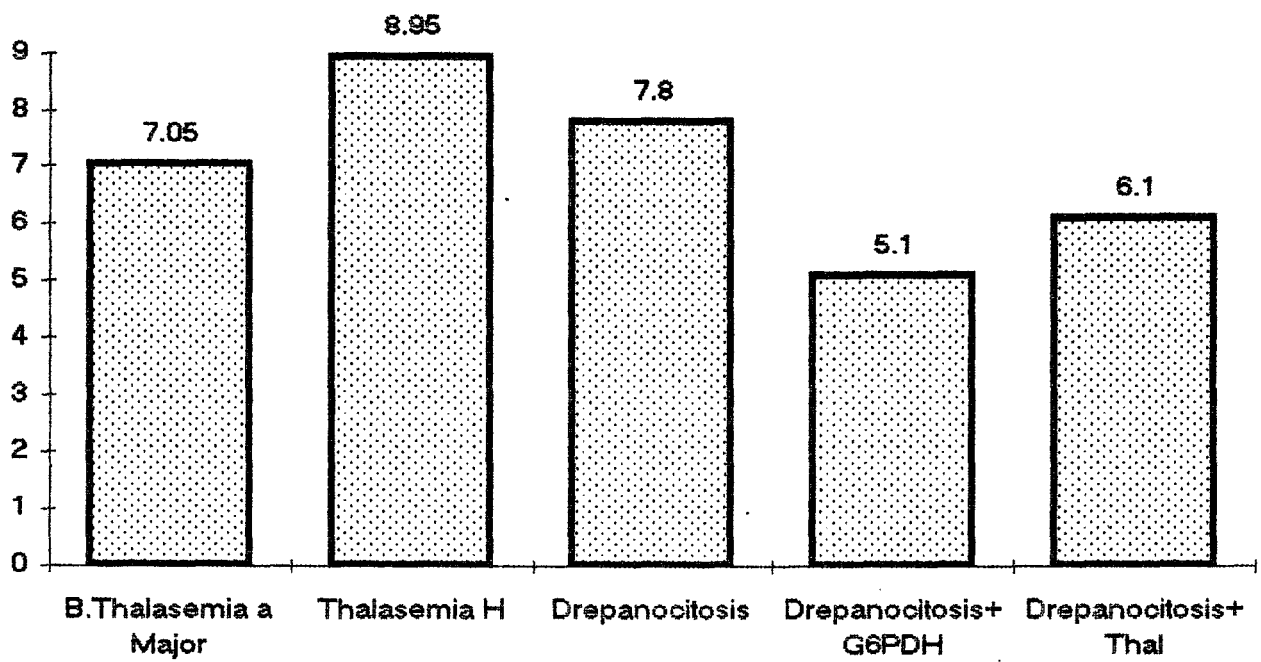
Presentación Clínica : Drepanocitosis + G6PD-H



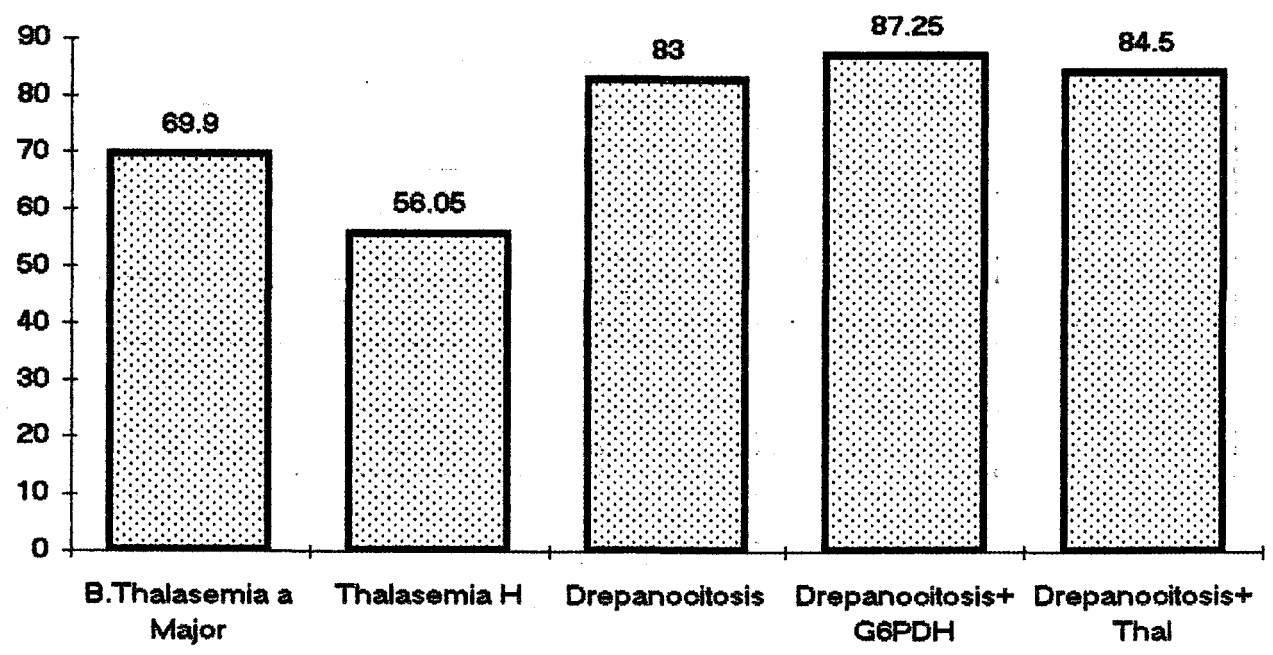
Edad media de Presentacion Clinica en Meses



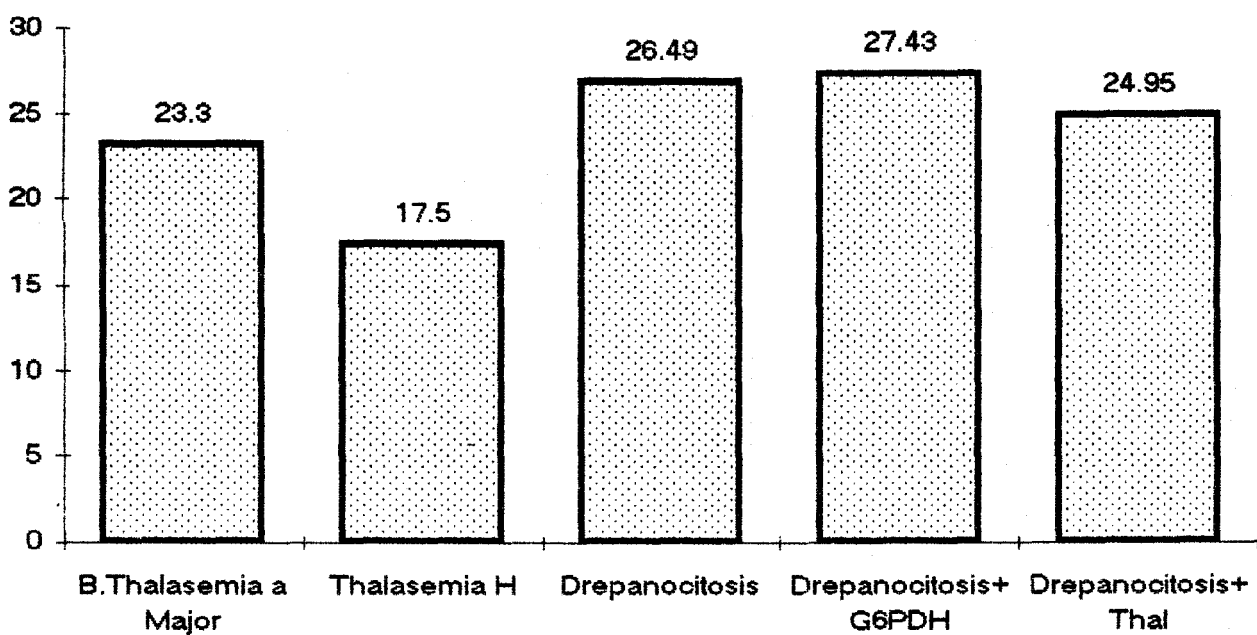
Valor medio de Hemoglobina gr/dl



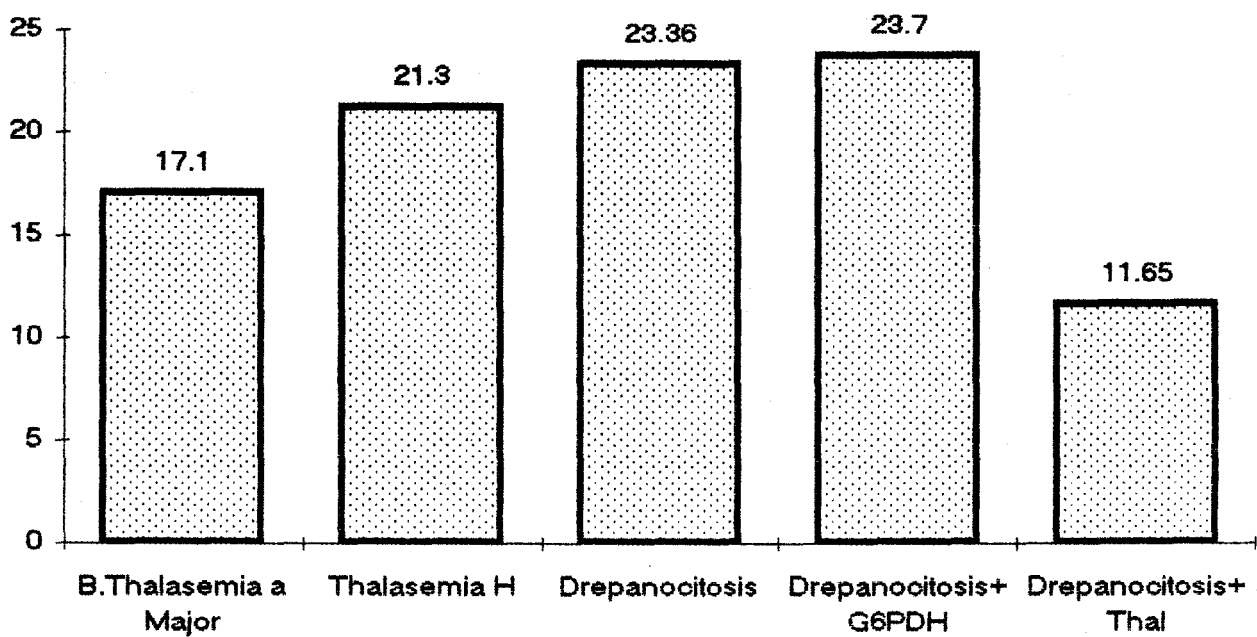
Valor Medio de VCM



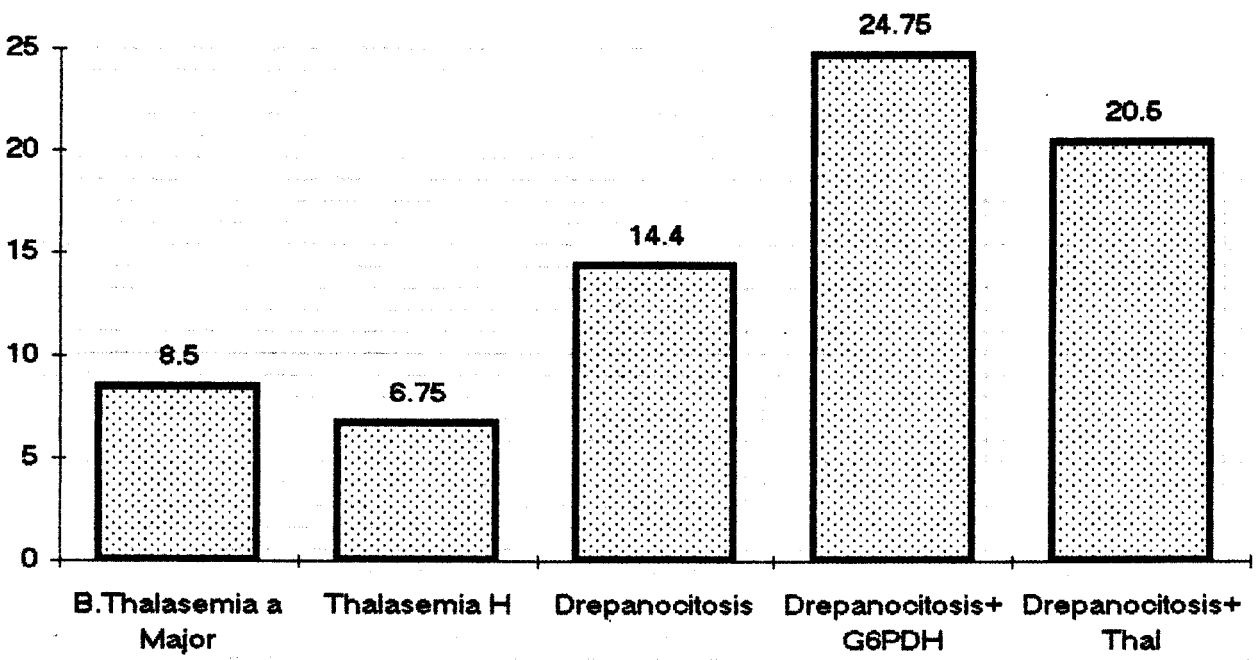
Valor medio de HbCm



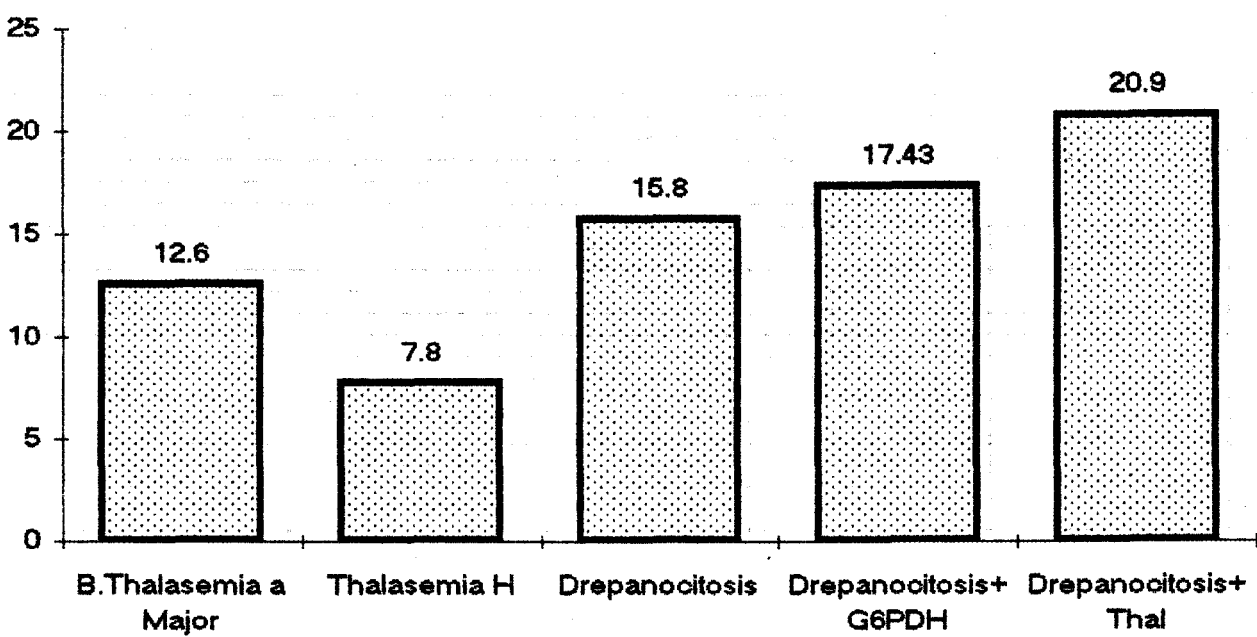
Valor medio de RDW



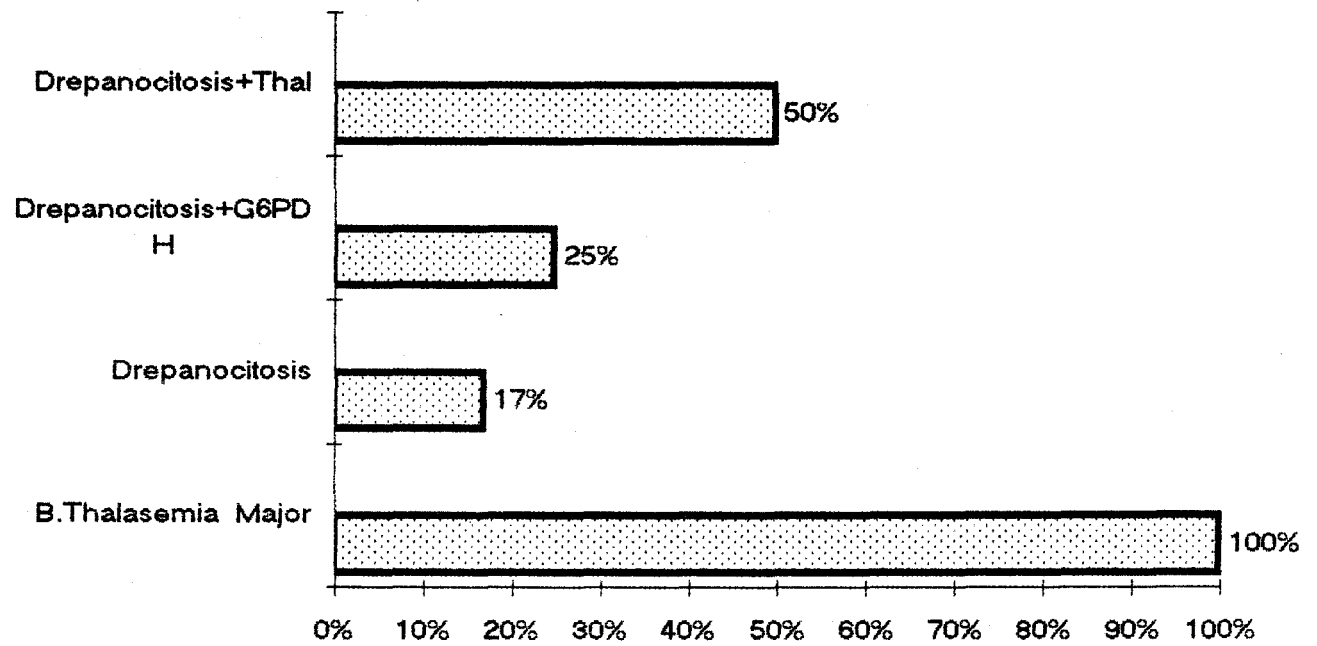
Valor medio de Retic



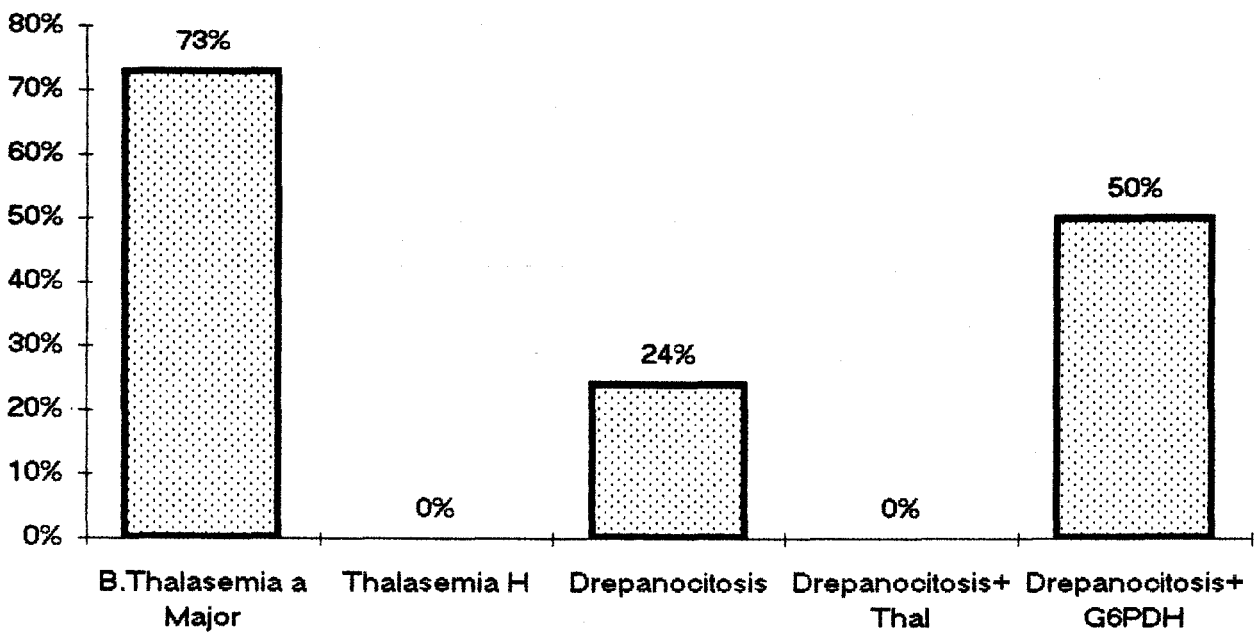
Valor Medio de Leuco



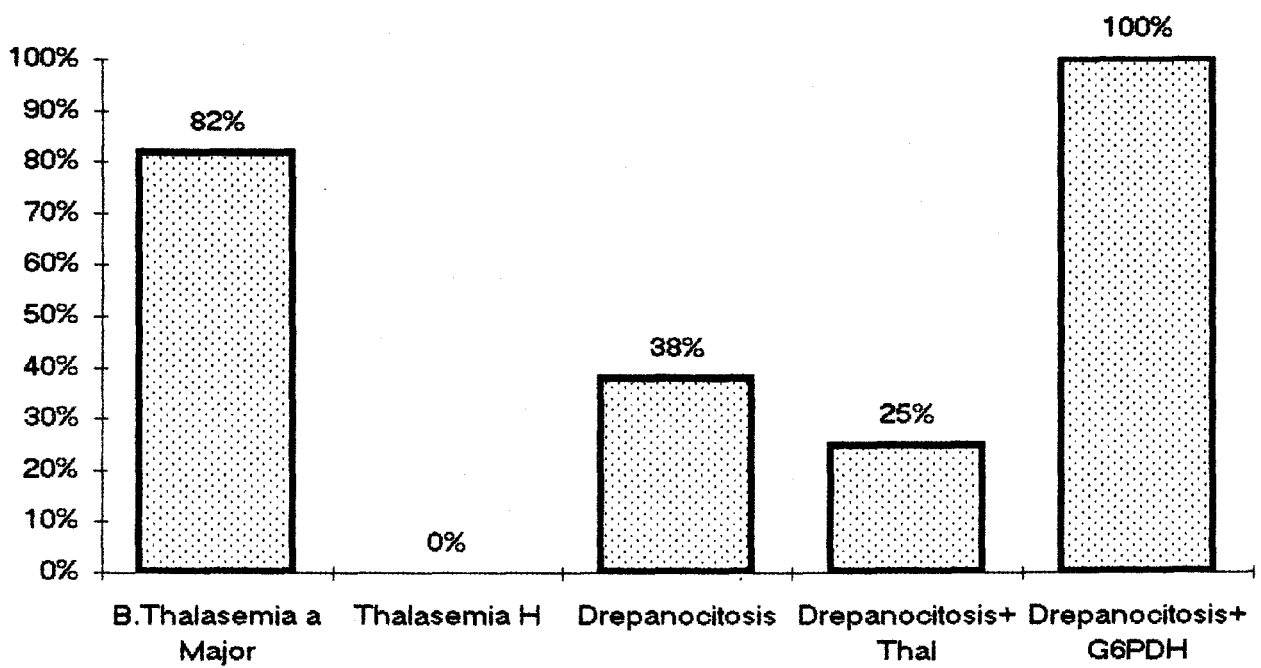
Valores respectivos de Ferritina >230mscg/l



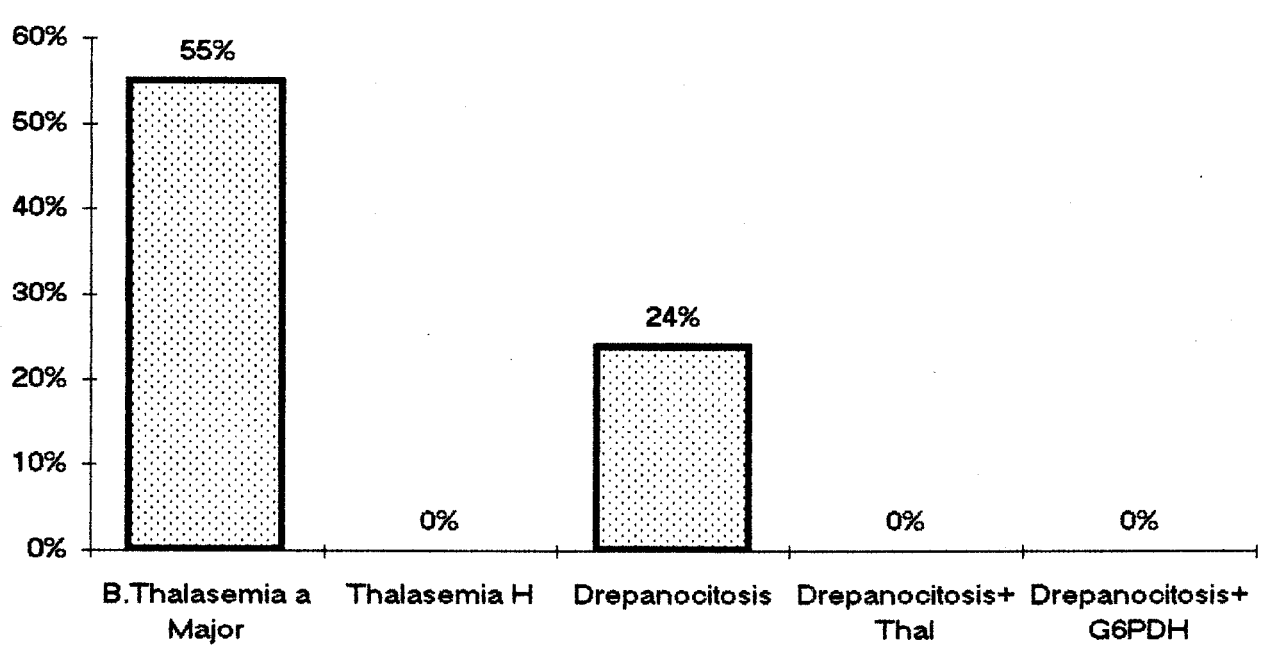
Valor Medio de GPT > 50



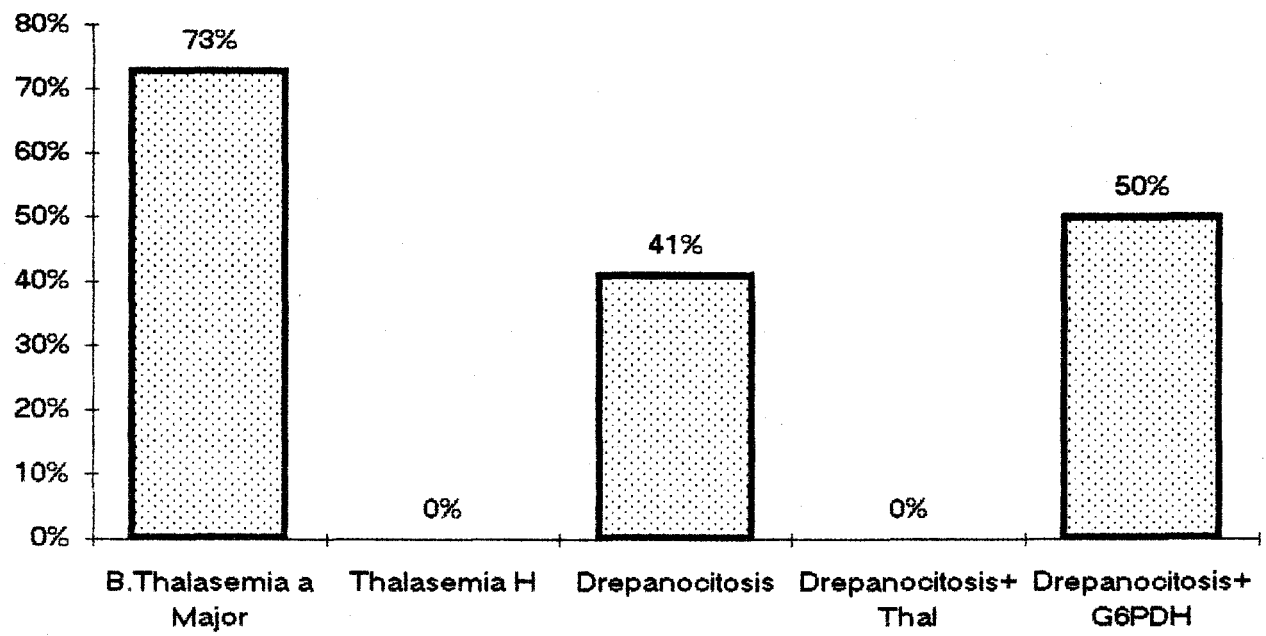
Percentage de Billirrubina >1.1 mg



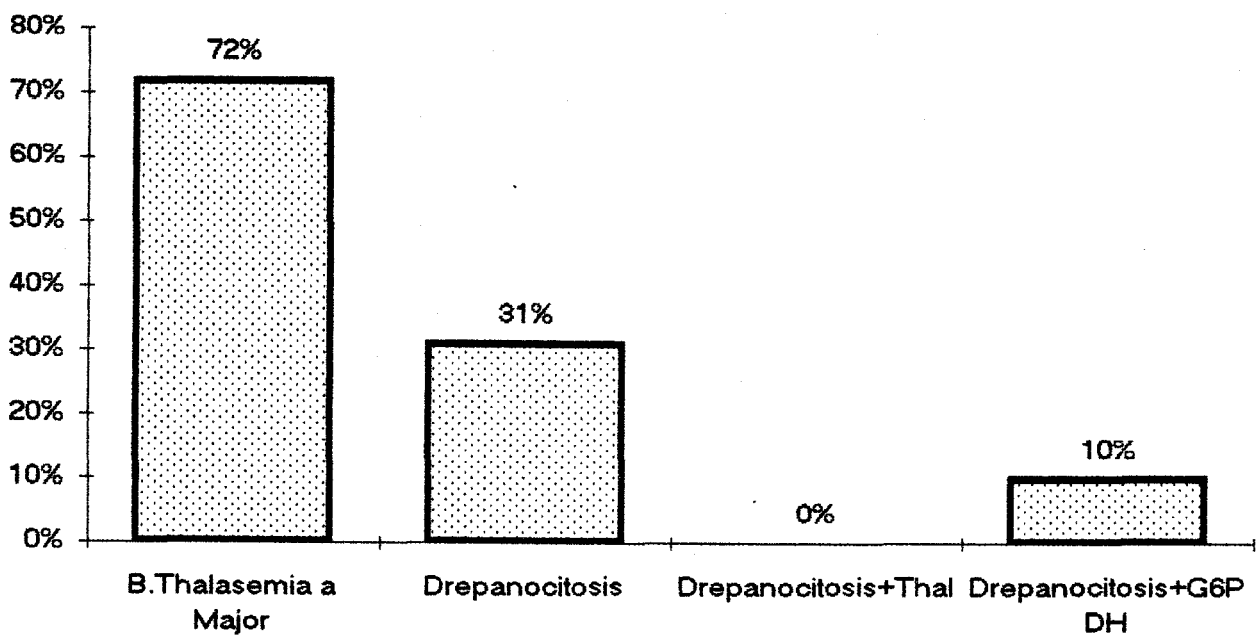
Percentage de Fosfatasas Alcalinas >240



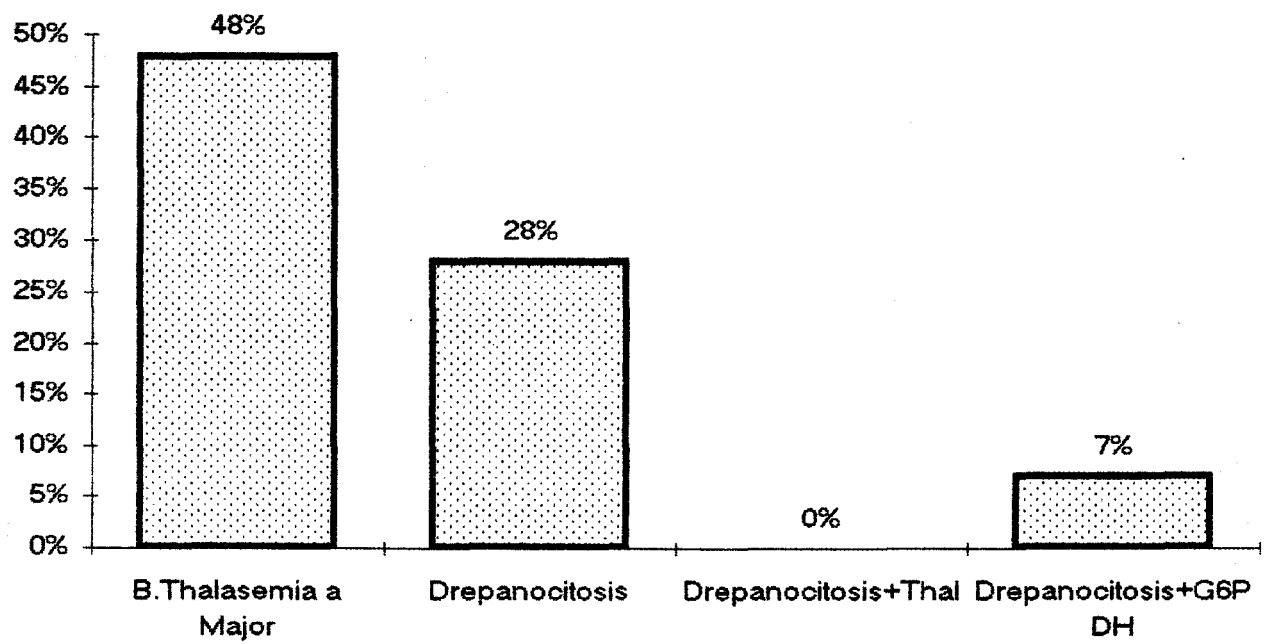
Percentage de Acido Urico >240



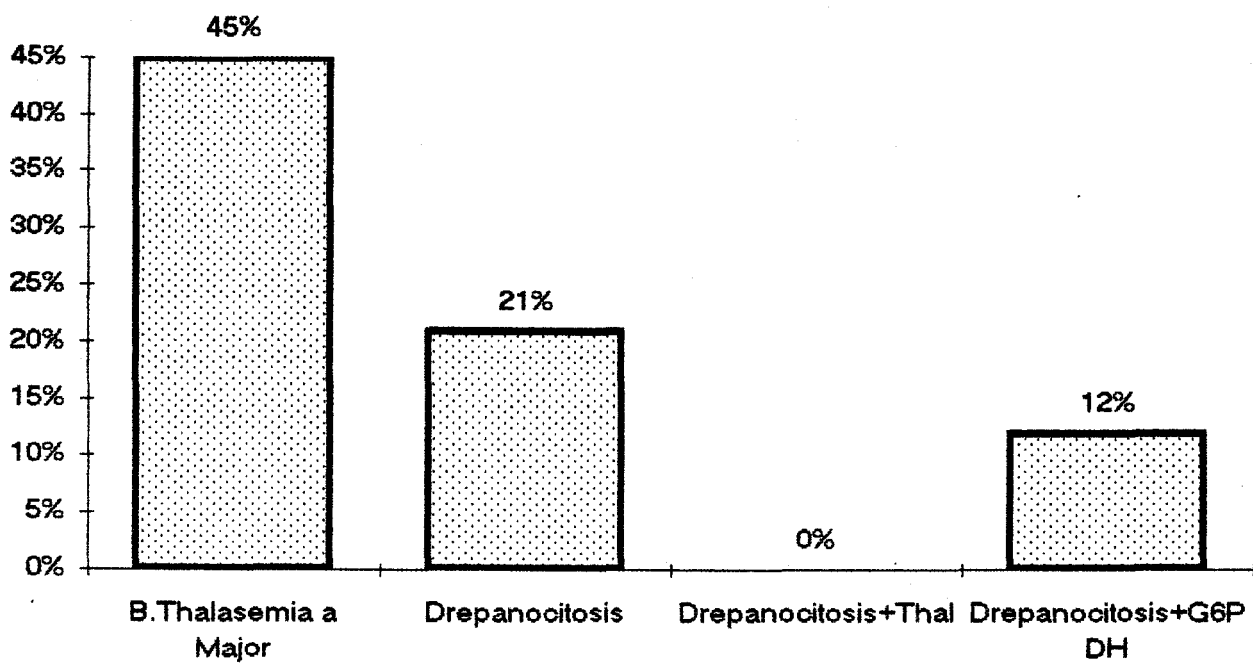
Percentage de Complicaciones Cardiacas



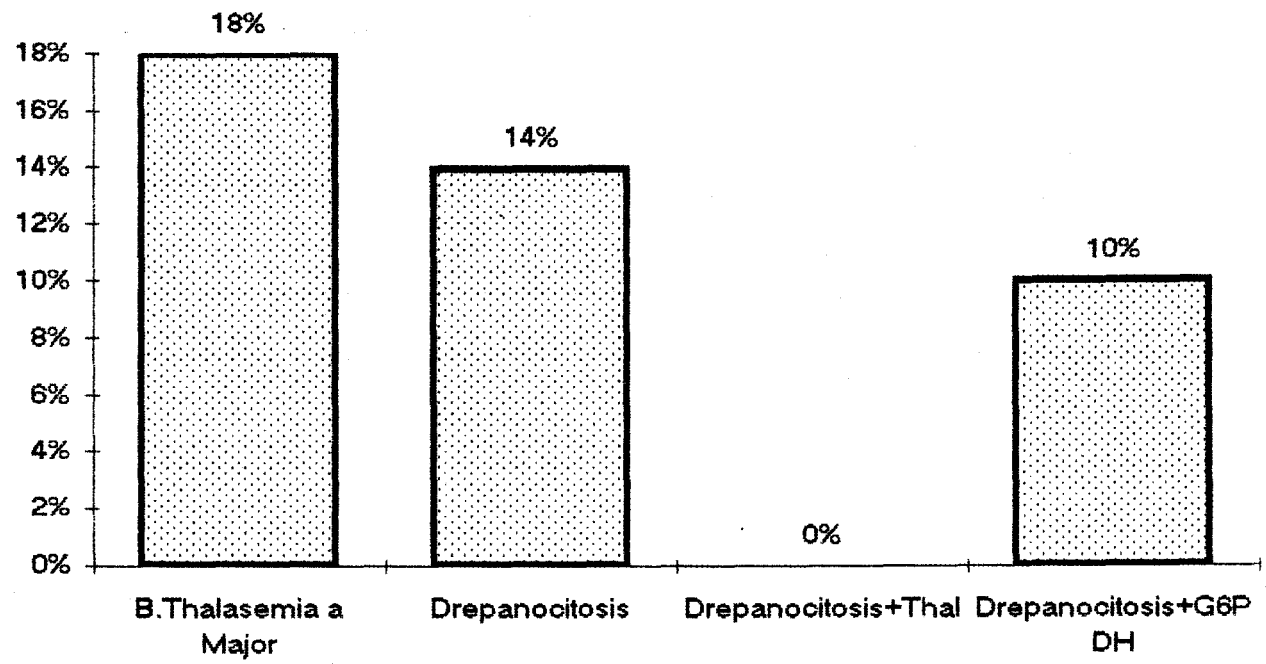
Percentage de Cardiomegalia



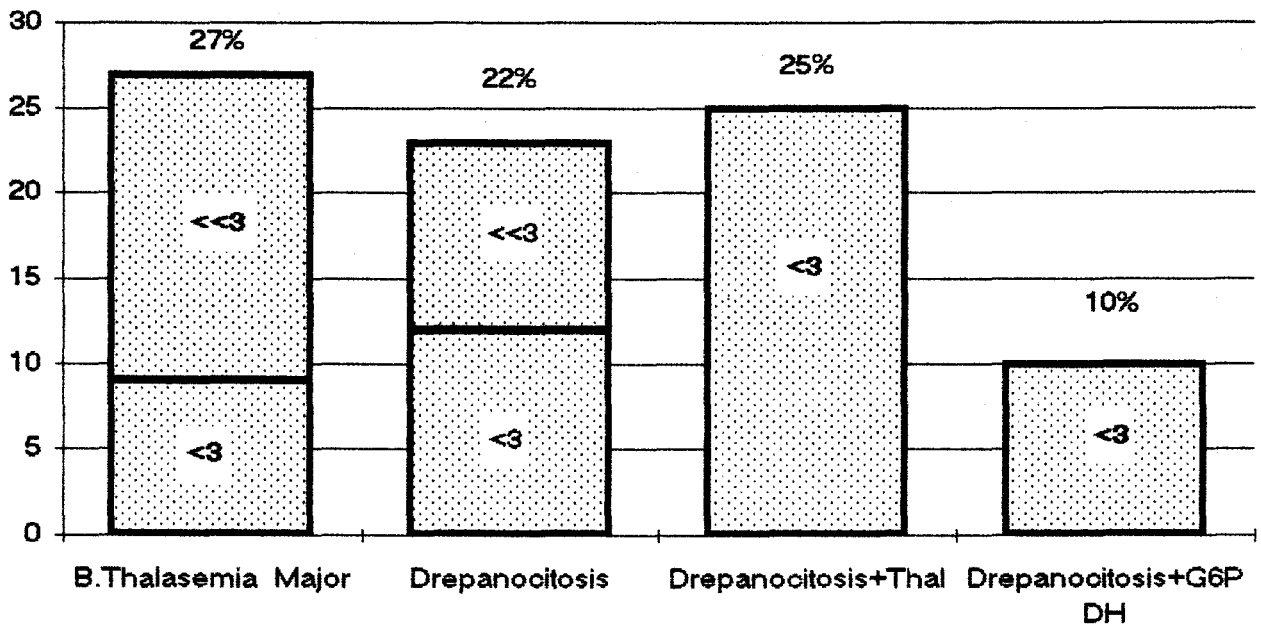
Percentage de Complicaciones Oseas



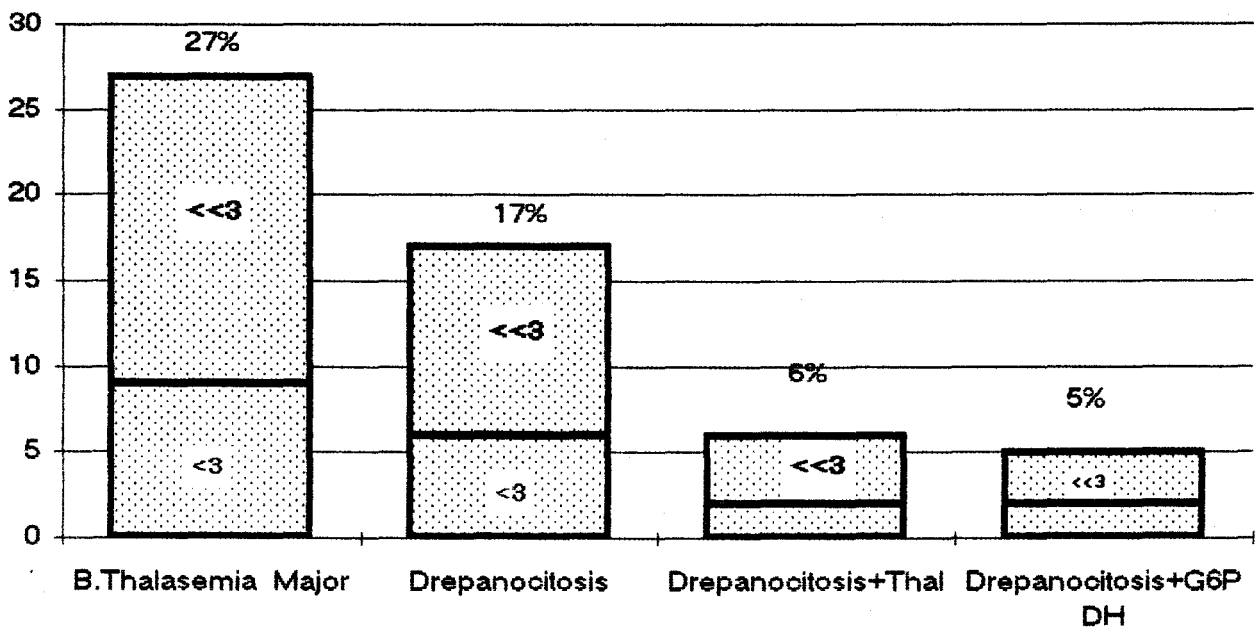
Percentage de Complicaciones Hepaticas



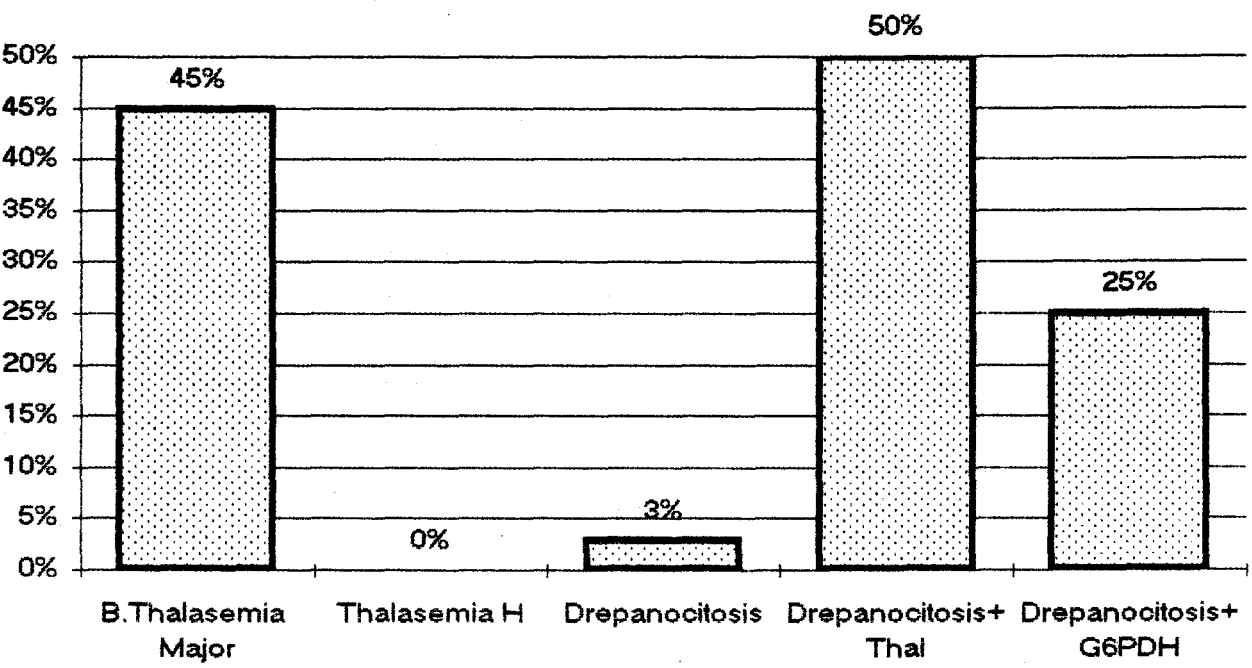
Relacion Peso



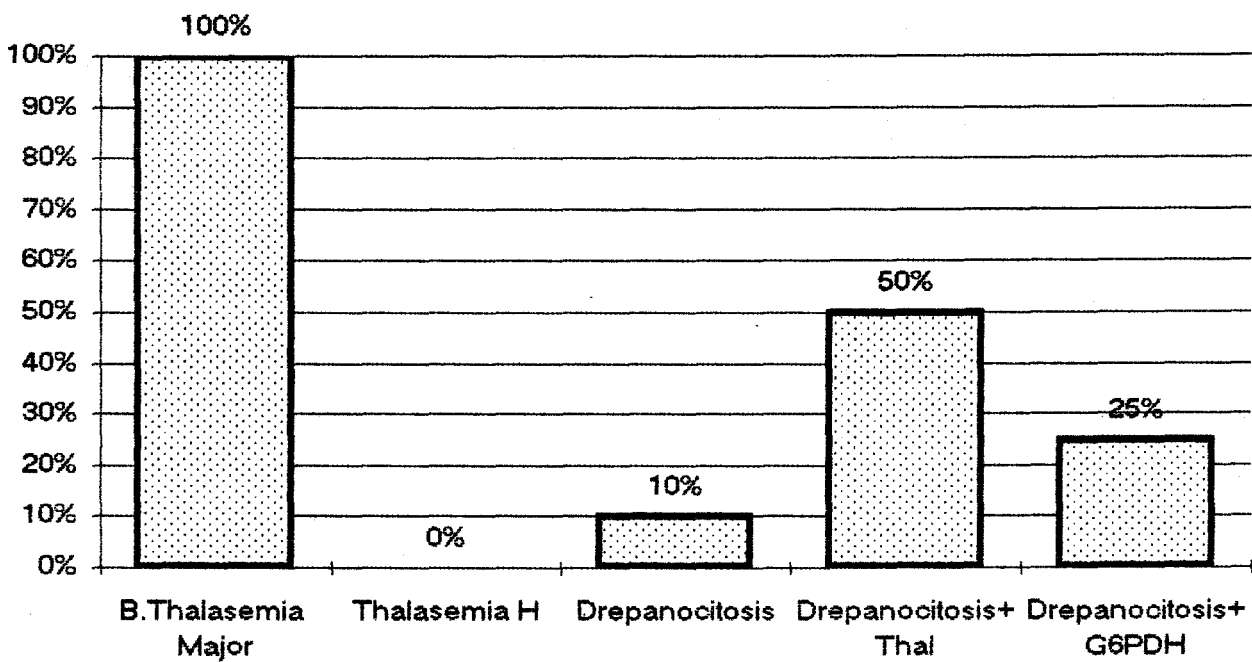
Relacion Talla



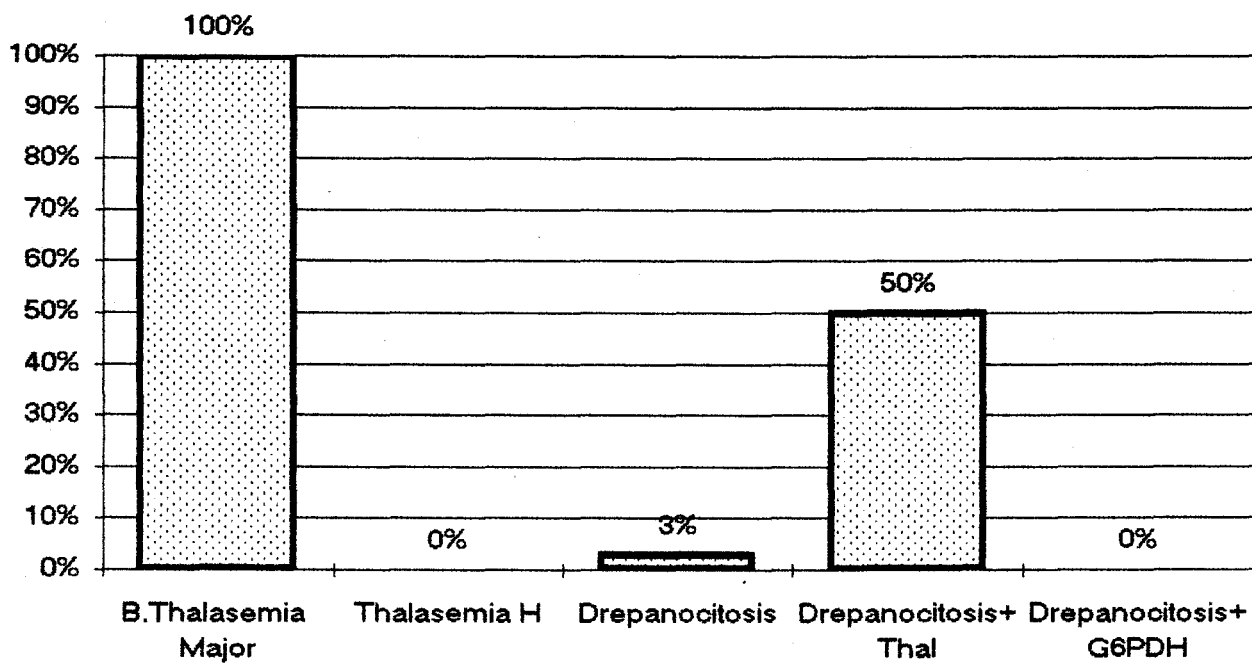
Esplenectomy



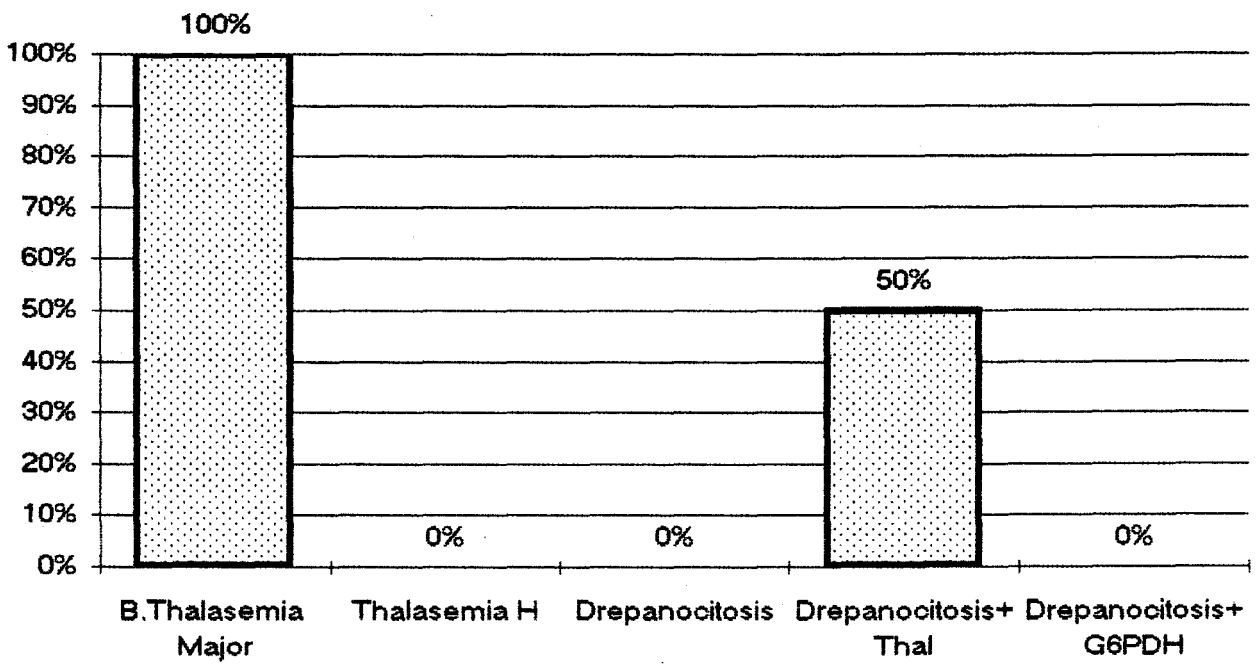
Regimen de Hiper transfusion



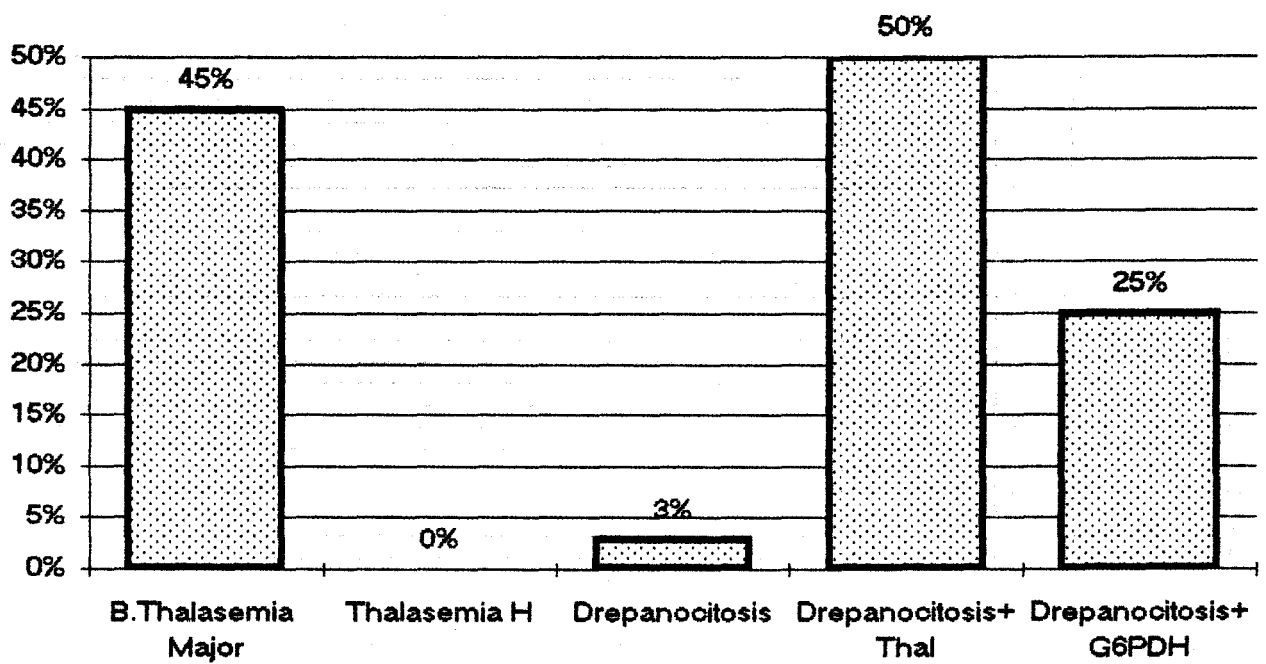
Regimen de Desferrioxamina



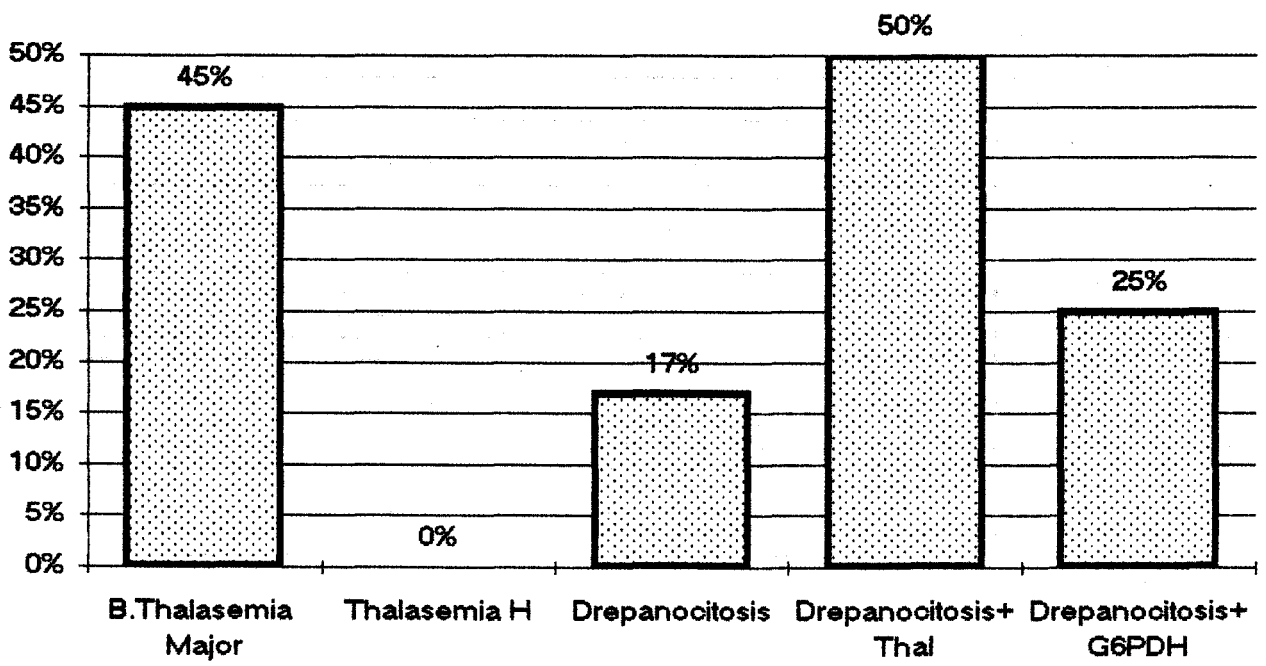
Regimen de Bomba de Infusion



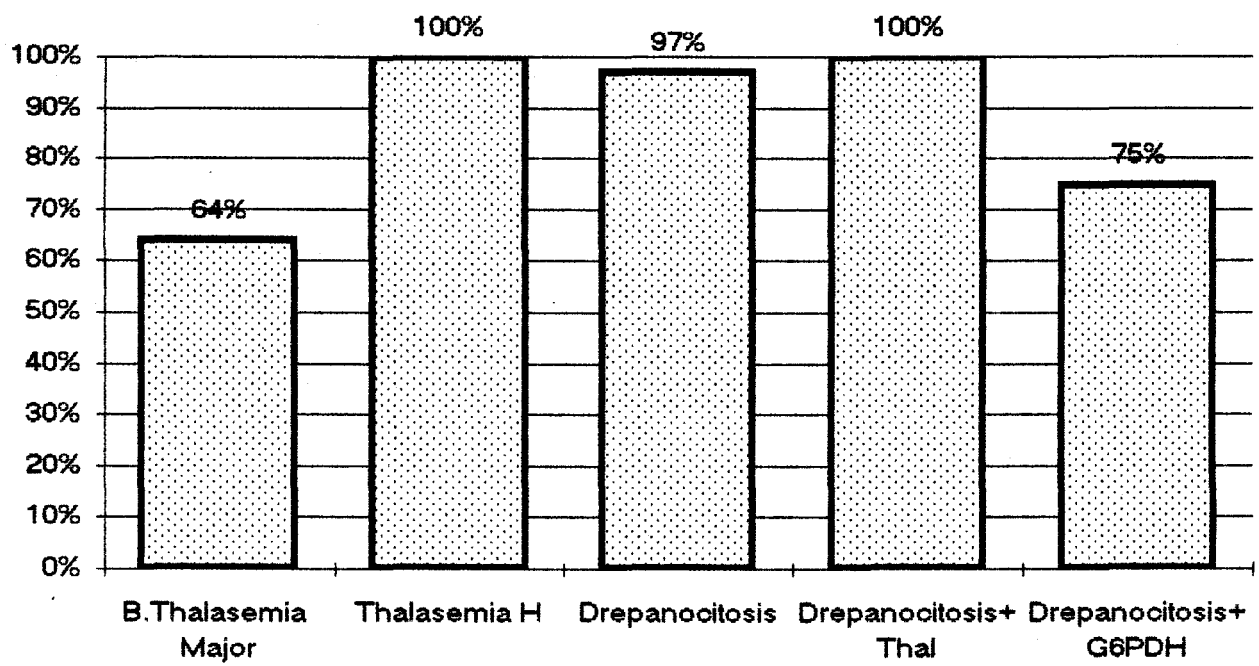
Regimen de Vacunas Profilaxis



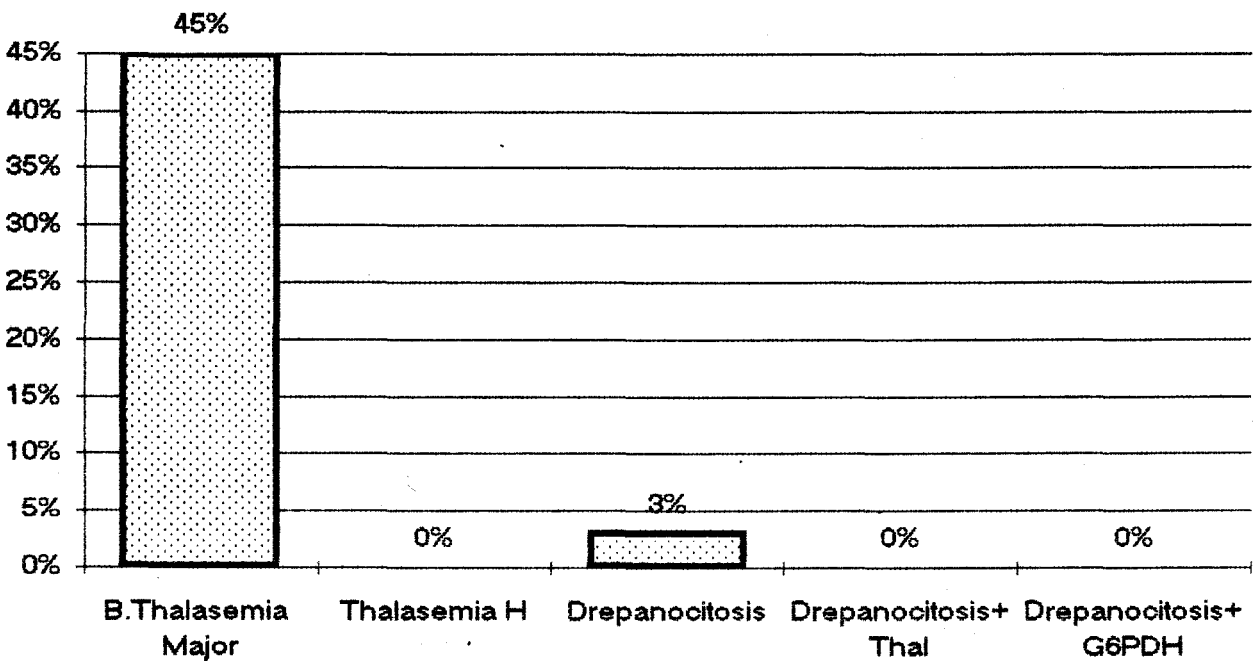
Regimen de Antibioticos profilaxis



Regimen de Acido Folico



Regimen de Vit C



COMENTARIOS ESPECIALES SOBRE ALGUNOS CASOS

Caso 6.- Hep. B positiva.

Caso 7.- Soplo patológico + Cardiomegalia + aumento índice/
cardio-torácico + alteración EKG + comp. oseas.

Caso 17.- Hep. B positiva.

Caso 22.- Soplo hemico + cardiomegalia + aumento del índice/
cardio-torácico + comp. oseas.

Caso 24.- Tuvo raquitismo.

Caso 27.- Cálculos biliares y colecistectomía.

Caso 28.- Ictericia al primer días de vida y requirió exan -
guinotransfusión. No incompatibilidad de Rh.

Caso 34.- Malaria + Hep. C por transfusión sanguínea.

Caso 42.- Cardiomegalia + cálculos biliares + osteomielitis/
del pie izquierdo por salmonella.

Caso 44.- Soplo hemico + cálculos biliares + osteomielitis /
crónica del brazo derecho.

Caso 46.- Diagnóstico accidental.

Caso 49.- Osteopocosis hombros.

Caso 52.- Soplo hemico + cardiomegalia + aumento del índice/
cardio-torácico.

Caso 53.- Soplo hemico. Absceso hepático + osteomielitis del
pie derecho por salmonella. 11 años de edad, diag-

nosticada de drepanocitosis a los 18 meses, múltiples ingresos y cerca de 150 visitas a la puerta / de emergencia por crisis vasoclusivas.

Caso 54.- Ictericia neonatal prolongada.

Caso 55.- Cálculos biliares + osteomielitis crónica del húmero derecho. Esplenectomía por gigante esplenomegalia.

Caso 56.- Diagnóstico accidental.

Caso 58.- Cálculos biliares. Hep. B positiva.

Caso 60.- A.V.C. + soplo hemico + cardiomegalia + aumento índice cardio-torácico.

Caso 61.- A.V.C. + paraplegia + osteoporosis hombros.

Caso 62.- Malaria por transfusión sanguínea.

Caso 68.- Osteomielitis crónica de brazo y femur derechos / por salmonella.

Caso 73.- A.V.C.

Caso 76.- Osteomielitis del pie derecho por salmonella.

Caso 81.- Diagnóstico accidental.

Caso 82.- Cardiomegalia + aumento del índice cardio-torácico.

Caso 86.- Cardiomegalia + aumento del índice cardio-torácico.

Caso 91.- Diagnóstico accidental.

Caso 92.- Diagnóstico accidental.

Caso 94.- Falleció a los 2 1/2 años por septicemia e insuficiencia cardíaca.

Caso 96.- Diagnóstico accidental.

COMENTARIOS DE LOS RESULTADOS

- 1.- Contrariamente a lo referido en la literatura mundial/ sobre Talasemia en que no existe prevalencia en cuanto al sexo, nosotros hemos encontrado con respecto a la / Talasemia Mayor una mayor incidencia en el sexo masculino (76,47%) frente al femenino (23,53%). Mientras / que en la Drepanocitosis no existe una diferencia significativa.
- 2.- En el análisis efectuado en Arabia Saudita, no existe/ una especial prevalencia de la enfermedad en las areas estudiadas, existiendo una relación enfermedad/demografía equiparable en dichas areas (Sur, Este y Oeste).
- 3.- En el 65,7% de los casos con Talasemia Mayor y en el / 78,2% con Drepanocitosis, se conocían los antecedentes familiares.
- 4.- La edad media de presentación de la Talasemia Mayor / fue a los 6 meses, mientras que en la Drepanocitosis / se encuentra alrededor de los 15 meses, debido a que / la clínica aparecía antes en los enfermos talasémicos/ que en los enfermos de Drepanocitosis.
- 5.- La triada palidez, hepato y esplenomegalia es común / tanto en la presentación de la Talasemia Mayor como en la Drepanocitosis, aunque en la primera, la viscerome-

galia es más evidente. En la Drepanocitosis además de la triada anteriormente citada, en un 80%, presentan en el momento del diagnóstico una crisis vasoclusiva, signo / que no encontramos en las talasemias.

- 6.- La ictericia no constituye un rasgo muy común, presentándose ésta en menos del 40% en las talasemias y en menos / del 20% en las drepanocitosis.
- 7.- Del estudio de la hemoglobina destacamos el que existe / una diferencia significativa en los valores de hemoglobina entre la talasemia mayor y la drepanocitosis en el momento del diagnóstico, ya que oscila con un valor medio / de 7.05 gr/dl para la primera y un 7.82 gr/dl para la segunda ($p < 0.01$). Se destaca de que los valores más ba - jos encontrados están referidos a los casos en que se / asocia hemoglobina S y deficiencia de G.6.P.D., mientras los valores mayores los encontramos en la talasemia alfa con un 8.95 gr/dl, dato que no es significativo dado el escaso número de enfermos estudiados, 3 y 2 respectivamente.
- 8.- El valor del volúmen corpuscular medio (VCM), en el mo - mento del diagnóstico, en la talasemia mayor nos encon - tramos con una microcitosis (media de 69.9), mientras / que en la drepanocitosis estas cifras se consideran nor-

males (83) ($p < 0.01$). Llama la atención de que en la talasemia alfa, se encuentra una marcada microcitosis / (56.05).

- 9.- Trás el estudio de los valores de la HbCM, encontramos / una hipocromía en los enfermos de talasemia mayor (23.3) y una normocromía en los enfermos de drepanocitosis / (26.4) ($p < 0.01$), pero destacamos una diferencia significativa entre estas 2 cantidades y la talasemia alfa / que muestra unos valores muy bajos (17.5) de media.
- 10.- Los reticulocitos se encuentran elevados en las hemoglo- binopatias estudiadas pero con diferencia bastante signi- ficativa entre la talasemia mayor y la drepanocitosis, / alcanzando un 8.5% en la primera y un 14.4% en la segun- da ($p < 0.01$). En las hemoglobinopatías asociadas con di- ferencia de G.6.P.D. al igual que en la asociación de he- moglobina S y talasemia, estas cifras superan el 20%.
- 11.- Los valores del RDw (ancho de distribución de los hema- ties), están muy aumentados en la hemoglobina S (23.3), / mientras este aumento es más moderado en la talasemia mayor (17.1); considerando el valor normal en aproximada - mente 14, lo que indica un alto grado de anisocitosis y por lo tanto la diferencia entre las 2 entidades queda / significativa ($p < 0.01$).

- 12.- En nuestro estudio, hemos encontrado tanto en las beta / talasemias como en las drepanocitosis, una leucocitosis / que oscila entre 12.6 para la primera y 15.8 para la segunda, lo que indica una hiperactividad de la médula / osea siendo más evidente en la drepanocitosis ($p < 0.01$).
- 13.- Los valores de ferritina hallados en el momento de realizar el trabajo en los enfermos talasémicos, presentaban/ todos cifras superiores a 230 mcg/l, mientras en la drepanocitosis, sólo se encuentran aumentados en los casos/ complicados con AVC y que son sometidos al régimen de hipertransfusión.
- 14+15.- La bilirrubina y el ácido úrico siguen una línea paralela ya que se encuentran aumentados en el 82% en la talasemia mayor mientras que este aumento es mucho más moderado en la drepanocitosis (40%), lo que indica que en la talasemia existe un grado mayor de hemólisis crónica que en los enfermos drepanocíticos.
- 16.- La prueba de función hepática valorando las transaminasas, se encontraba aumentada en más del 70% de los casos estudiados con talasemia mayor y en el 24% de los con / drepanocitosis.
- 17.- Las complicaciones cardíacas y oseas en la talasemia mayor y en la drepanocitosis, se encuentran en unas cifras

paralelas dependiendo del tiempo evolutivo de la enfermedad y del tratamiento seguido.

- 18.- El 27 y el 22% de los niños estudiados con talasemia mayor y drepanocitosis se encontraban con un peso y una talla por debajo del percentil 3, al igual que sucedía con las complicaciones cardíacas y oseas que están muy en relación con la evolución de la enfermedad y el tratamiento seguido.
- 19.- En el tratamiento, todos los enfermos talasémicos se -- guían regimenes de hipertransfusión y solo el 10% de los drepanocíticos precisó de ellos, por lo que el tratamiento de Desferroxamina fue también en el 100% de los talasémicos y tan solo el 3% de los drepanocíticos.
- 20.- El análisis de los regimenes antibióticos y vacunales / profilácticos, van a estar en estrecha relación con las esplenectomías realizadas en el 45% de los talasémicos y en el 3% de los enfermos drepanocíticos.

DISCUSSION

Trás el estudio de 96 casos de hemoglobinopatías de / diferentes áreas de Arabia Saudita (Este, Sur y Oeste), siendo la mayoría de ellas de significado clínico como las talasemias mayor (35) y las anemias drepanocíticas (46), hemos / observado en cuanto a la relación masculino/femenino, un evidente predominio masculino (76.47%) en la talasemia mayor / frente al femenino (23.53%) lo que contrasta en la literatura mundial y los trabajos realizados sobre el tema en Arabia Saudita por lo que creemos es un dato accidental que dió en la muestra estudiada por nosotros. Con respecto a la drepanocitosis, no hemos apreciado tal diferencia.

Analizando si existe o no una especial prevalencia de las mencionadas hemoglobinopatias en las áreas estudiadas, / nosotros no apreciamos diferencia ninguna ya que encontramos una relación enfermedad/demografía en las 3 áreas estudiadas (Este, Sur y Oeste), aunque algunos autores como Lehman H. y cols 1963, El-Hazmi MAF 1982 y Al-Awamy B. y cols 1984, observaron una mayor incidencia del gen de la hemoglobina S en la parte este del país. Pero previamente el mismo Lehman H./ en 1954, estudiando la distribución geográfica de la hemoglobina S en varias partes del mundo, daba cifras de 24, 11 y / 27% para las áreas este, sur y oeste de Arabia Saudita respectivamente. Mientras otro estudio realizado por White YM y cols en King Abdulaziz Naval base Hospital-Jubail-Arabia Saudita (1986), dando incidencia de 0.068, 0.065 y 0.035 por /

1000 habitantes para Hb-S, Alfa y Beta talasemia respectivamente, siendo una población mixta de todas edades y representativa de toda Arabia Saudita.

En cuanto a los antecedentes familiares, los encontramos positivos en el 65.7% de los talasémicos y en el 78.2% / de los drepanocíticos, esta positividad consistía fundamentalmente en otros hermanos afectados y sino, se procedía a / investigar a los padres que teóricamente deberían de ser portadores del gen.

Con respecto a la edad media de presentación de cada enfermedad, fue a los 6.6 meses en la talasemia mayor y alrededor de los 15 meses en la drepanocitosis, aunque actualmente se tiende a diagnosticar los enfermos antes de su presentación clínica basándose en los antecedentes familiares positivos y/o un hemograma sospechoso que se practica a todos / los recién nacidos obtenido del cordón umbilical y si este / presenta alguna alteración aunque sea mínima como una moderada disminución de la hemoglobina y/o sus índices de VCM y Hb CM, o la presencia de una ictericia neonatal prolongada por / no etiología clara.

Clinicamente ambas enfermedades se manifiestan de una forma similar como la presencia de la triada clásica: palidez, hepato y esplenomegalia aunque esta clínica es más evi-

dente y acentuada en la talasemia mayor, mientras en la drepanocitosis, el cuadro común aparte de una ligera palidez y moderada hepato-esplenomegalia, las crisis vasoclusivas con/ el típico síndrome de dactilitis o mano-pie, caracterizado / por intenso dolor y marcado edema de las manos y los pies / del enfermo, como consecuencia del bloqueo de los vasos san - guíneos pequeños por los eritrocitos deformados lo que obs - truye el flujo sanguíneo causando isquemia e infarto de los tejidos suplidos por estos vasos sanguíneos bloqueados.

La ictericia no fue un dato constante en la presenta - ción clínica del enfermo encontrándose ésta más aumentada en las talasemias por el grado de hemolisis que cursan y en las crisis hemolíticas de la drepanocitosis.

Analizando los valores obtenidos de hemoglobina y los índices del hemograma (VCM, HbCM, RDW) así como los valores/ de reticulocitos y leucocitos en las 2 entidades talasemia / mayor y drepanocitosis, datos recogidos en el momento del / diagnóstico y aplicando el Test de Shapiro-Wilk a los datos/ procesados en el ordenador, obteniendo una ley normal de dis - tribución para ambas muestras con unas varianzas distintas / según el Test de Snedecor y medias desiguales según el Test/ de T. Student, por lo tanto se rechazó la hipótesis de igual - dad de medias para ambas enfermedades con lo cual queda cla - ro que las diferencias son significativas.

También hemos aplicado el Test para calcular el valor de P con el fin de apreciar si existe diferencia entre los 2 grupos de enfermedades, talasemia mayor y drepanocitosis, en cuanto a los parámetros del hemograma en el momento del diagnóstico, y encontramos una diferencia significativa en cuanto al valor de hemoglobina entre ambas entidades y muy significativa para los valores de VCM, HbCM, RDW, reticulocitos y leucocitos ($p < 0.01$) y por consiguiente vamos a poder diferenciar entre las 2 entidades por los datos que nos proporciona un hemograma, presentándose la talasemia mayor con una marcada anemia microcítica e hipocroma, con unos valores de RDW, reticulocitos y leucocitos ligeramente aumentados en comparación con una moderada anemia de aspecto normocítico y normocroma pero con un marcado aumento de los valores de RDW, reticulocitos y leucocitos en la drepanocitosis.

Con respecto a los valores de ferritina, la encontramos muy aumentada como se expresa en el 100% de los enfermos talasémicos sometidos al regimen de hipertransfusión y por el exceso de absorción de hierro a nivel del tracto gastrointestinal en respuesta al bajo nivel circulante de hemoglobina en estos enfermos. Mientras en los enfermos drepanocíticos solo apreciamos un aumento moderado de ferritina en aquellos sometidos al mismo regimen de tratamiento por una complicación de su enfermedad al tener crisis en organos vitales como el cerebro, pulmón, bazo o hígado.

También apreciamos en nuestro estudio que los valores de bilirrubina y ácido úrico están aumentados en más del 80% de los talasémicos y en el 40% de los drepanocíticos como consecuencia de la hemólisis existente en ambas enfermedades siendo más acentuada en la talasemia mayor.

La prueba de la función hepática valorando las transaminasas de estos enfermos, reveló un aumento en el 70% de los talasémicos y en el 24% de los drepanocíticos, dato que consideramos lógico ya que la talasemia mayor cursa con un grado de insuficiencia hepática que es junto a la insuficiencia cardíaca las dos causas principales de muerte de los pacientes talasémicos.

Hemos observado que las complicaciones cardíacas y óseas no son infrecuentes en nuestros enfermos tanto de talasemia mayor como de drepanocitosis, aunque son más frecuentes y severos en la talasemia debido a las múltiples transfusiones y a la hiperplasia extramedular. Cabe señalar que las complicaciones óseas en la drepanocitosis son de osteomielitis tanto aguda como crónica, siendo la mayoría de ellas causadas por salmonella, un organismo que al igual que el pneumococo, tiende a crecer en un medio de tensión reducida de oxígeno como consecuencia de las crisis vasoclusivas que dañan a los tejidos llevando a la muerte celular. Esta infección por salmonella la apreciamos en nuestra muestra de dre

panocitosis y de acuerdo con los estudios de Kunnu AA. y Hendriekse RG (1980), es 100 veces más frecuente que en individuos normales.

El asegurar un buen crecimiento para los enfermos talasémicos y drepanocíticos, ha sido uno de los motivos que entusiasmaron el poner en práctica el regimen de hipertransfusión en los enfermos talasémicos. Con respecto a nuestros enfermos, hemos encontrado que el 27 y el 22% de talasémicos y drepanocíticos respectivamente de nuestra serie, distan del percentil 3, en 2 o más Standards, encontrando una afectación paralela de peso y talla en los primeros, mientras el peso ha sido más afectado que la talla en los segundos, dato que concuerda con la observación de Johnston FE. y cols (1966) al documentar que el peso es más afectado que la talla en su serie de enfermos drepanocíticos.

El regimen de hipertransfusión en los enfermos talasémicos fue establecido con el fin de mejorar el crecimiento, aliviar el grado de hipoxia cerebral causado por la anemia, mejorar las condiciones de vida de estos enfermos, disminuir las malformaciones oseas y la absorción de hierro en el tracto gastrointestinal. Este regimen fue utilizado en el 100% de nuestros enfermos de talasemia y solo en el 3% de los de drepanocitosis con AVC.

Paralelamente al regimen de hipertransfusión, se estableció la utilización de desferroxamina por vía subcutánea / por bomba de infusión 1 gr/día y 5 días a la semana normalmente durante la jornada nocturna con el fin de anular el exceso de hierro depositado en estos enfermos de talasemia mayor.

El regimen de esplenectomía se aplicó en el 45% de los talasémicos exigiendo como criterios para que el enfermo sea candidato a ello: 1) el doblar su demanda de transfusiones o el necesitar más de 250 cc de concentrado de hematíes/por kilogramo de peso por año; 2) un aumento de sus plaquetas; 3) un descenso de sus leucocitos, y jamás se practica a enfermos menores de 4 años. Estos criterios concuerdan con lo que es aceptado universalmente para dicha práctica (Graziano JH. y cols. 1981; Cohen A. y cols. 1980), y solo el 3% de los drepanocíticos fueron esplenectomizados por gigante bazo o hiperesplenismo, o absceso esplénico, y todos ellos con la previa cobertura de la vacuna pneumocócica y la penicilina profiláctica.

Por último, hemos evaluado en una muestra de 10 enfermos, su rendimiento escolar basándonos en el juicio del profesorado encontrando la mitad de ellos con un resultado inadecuado, dato que esperamos debido al proceso hipóxico lento como consecuencia de su anemia, ya que estudiando niños tala

sémicos y drepanocíticos sin complicaciones neurológicas, An
drea V. y cols. (1989), y Gilbert L. (1970), encontraron un
coeficiente de inteligencia de 77.7 y 79.5 en sus respecti -
vos estudios.

RESUMEN

Hemos realizado un trabajo retrospectivo sobre hemoglobinopatías en Arabia Saudita, revisando las historias clínicas de 96 casos siendo la mayoría de ellos Talasemia Mayor (35) y Drepanocitosis (46), y el resto han sido combinación/ de más de una anomalía.

Estas historias clínicas fueron realizadas por hematólogos de diferentes hospitales que pertenecen a diferentes / áreas del país (Este, Sur y Oeste).

Para ello, hemos analizado los datos clínicos y hematológicos al momento del diagnóstico, edad del paciente y / edad cuando se hizo el diagnóstico, así como si había antecedentes familiares o no, para pasar posteriormente en el momento de realizar el trabajo a recoger los valores de ferritina, datos bioquímicos, y apreciar la presencia o no de complicaciones cardíacas, hepáticas u oseas y repercusión en el crecimiento y el rendimiento escolar del enfermo, así como / revisar el tratamiento seguido.

Hemos observado que en la mayoría de los enfermos estudiados, existían ya antecedentes familiares, y en la mayoría de los enfermos talasémicos, el diagnóstico se hizo a / edad muy temprana (6 primeros meses de vida), a diferencia / de los enfermos con drepanocitosis, en los cuales se hizo / después del primer año de vida.

Hemos apreciado que los datos clínicos y explorato -- rios encontrados, no son concluyentes a la hora de hacer el diagnóstico de las hemoglobinopatías estudiadas, aunque quizás sea un índice a valorar la intensa hepato-esplenomegalia encontrada en los enfermos talasémicos. Pero en cambio, apre -- ciamos una diferencia significativa con un valor de $p = 0.01$, en cuanto a datos analíticos se refiere, observando una marcada anemia microcítica en hipocroma con un ligero aumento de los valores de RDW, reticulocitos y leucocitos en los enfermos talasémicos, mientras que en los enfermos drepanocíticos encontramos una moderada anemia normocítica y normocroma y / con un marcado aumento de los valores de RDW, reticulocitos / y leucocitos.

Pero los valores más bajos de VCM y HbCM nos lo encon -- tramos en los enfermos de talasemia alfa que en contraste / presentaban las cifras más altas de hemoglobina, presentando por lo tanto intensas poliglobulias.

El RDW, en todos los enfermos se encontraba por enci -- ma de la normalidad, pero resalta más su aumento en la drepa -- nocitosis y talasemia H₁ con cifras superiores a 20 en compa -- ración con 17.1 encontrados en la talasemia mayor.

Las cifras de reticulocitos y leucocitos que se en -- cuentran aumentadas en todas ellas, refleja la hiperactivi --

dad de la médula osea en dichos enfermos.

También hemos observado que los valores altos de ferritina, bilirrubina, ácido úrico, cardíacas, oseas y hepáticas así como alteración del desarrollo corporal y el rendimiento escolar, están en relación con la edad del paciente y del esquema terapeutico seguido.

CONCLUSIONES

- 1.- Las Drepanocitosis, junto a las Talasemias Mayor son / con mucha diferencia, las Hemoglobinopatías más frecuentes en la Arabia Saudita, seguidas de la α talasemias.
- 2.- En las Talasemias Mayor, existe una mayor incidencia en el sexo masculino con respecto al femenino, no existiendo diferencias significativas en cuanto al sexo en la / Drepanocitosis.
- 3.- No existe especial prevalencia en estas enfermedades en las áreas geográficas estudiadas (Sur, Este y Oeste de la Arabia Saudita).
- 4.- Los antecedentes familiares se conocían en más del 65% de los enfermos afectos de Talasemia y en el 78% de los enfermos de Drepanocitosis estudiados por nosotros.
- 5.- La edad media del diagnóstico de la Talasemia Mayor es de 6 meses y alrededor de 15 meses la de las Drepanocitosis.
- 6.- No existen datos clínicos significativos diferenciales/ al estudiar las hemoglobinopatías más frecuentes (Talasemias y Drepanocitosis).
- 7.- Existen diferencias significativas entre las Talasemias

y Drepanocitosis en el estudio de la Hb, VCM, HCM, siendo estas cifras más bajas en las Talasemias en comparación con las Drepanocitosis en las que el VCM suele estar dentro de los valores normales.

- 8.- Del estudio del RDW, se desprende que en las Hemoglobinopatías S existe un mayor grado de anisocitosis en comparación con el aumento más moderado de las Talasemias, dato también altamente significativo a la hora de hacer el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.
- 9.- En ambas enfermedades se aprecia una hiperactividad de la médula osea, puesta de manifiesto por la reticulocitosis y leucocitosis, más manifiesta en las Hemoglobinopatías S.
- 10.- Los valores de ferritina, bilirrubina y ácido úrico estudiados en el momento de revisar las historias, demuestran un aumento en todos los enfermos talasémicos estudiados, mientras que en los drepanocíticos las cifras / están sometidas a la existencia o no de complicaciones / como la AVC, regimenes de hipertransfusión, tiempo de / evolución de la enfermedad y otros.
- 11.- Las pruebas de función hepática, complicaciones cardíacas, oseas y retraso de crecimiento, se encuentran alte

rados en un alto porcentaje de enfermos y relacionados/
con el tiempo de evolución de la enfermedad y regimenes
terapeuticos empleados.

- 12.- El rendimiento escolar estudiado en una muestra de en -
fermos, demuestra existencia de un fracaso escolar en /
un 50% de los casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abbas: A.A., A.S. Prasad, et al.
Gonadal function abnormalities in sickle cell anemia./
Ann. Intern. Med. 85:601-605, 1.976

- 2.- Abrams S.J.
The self concept of sickle cell children and their si-
blings and related maternal attitudes. Doctoral Disser-
tation.
Columbia University Diss. Absts. Int. 47:3869-A,1.987.

- 3.- Acguaje JK, Omer A., Ganeshaguru K, et al.
Non-benign sickle cell anemia in Western Saudi Arabia.
Br Journal Haematol. 60:99-108, 1.985.

- 4.- Adeyokunnu AA, Hendrickse RG.
Salmonella ostromyelitis in childhood. A report of 63
cases seen in Nigeria children of whom 57 has sickle /
cell anemia:
Arch Dis Child. 55 (3): 175-84, 1.980.

- 5.- Al Awany BH, Niazi GA, El Mouzan MI, Torki MT, Naeem /
MA.
Newborn screening for sickle cell hemoglobin pathy and
other inherited erythrocytic disorders in the Eastern/

Province of Saudi Arabia.

Saudi Med. Journal, 7:502-509, 1.986

- 6.- Al Awamy B, Al-Mouzan M, Al-Torki MT, Serjeant GR.
Neonatal screening for sickle cell disease in the Eastern province of Saudi Arabia.
Trans R. Soc Trop med Hyg, 78:792-794, 1.984.
- 7.- Al Awamy BH, Niazi GA.
Sickle cell trait in the Eastern province of Saudi Arabia. Effect of concurrent alpha-thalassemia.
Saudi Med. Journal, 8:253-258, 1.987.
- 8.- Al-Awamy B, Wilson WA, Pearson HA.
Splenic function in sickle cell disease in the Eastern Province of Saudi Arabia.
Journal Pediatrics, 104:714-7, 1.984.
- 9.- Al-Awamy BH, Al-Mouzan MI, Al-Torki MT, Serjeant GR.
Neonatal screening for sickle cell disease in the Eastern province of Saudi Arabia.
Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 78:792-794, 1.984.

10.- Ali S.A.

Molder variante of sickle cell disease in Arabs in Ku
wait associated with unusually high level of foetal /
haemoglobin.

Br Journal Haematol, 19:613-619, 1.970.

11.- Allison Ac.

Protection afforded by sickle cell trait against sub-
tertian malarial infection.

Br Med Journal, 1:290-294, 1.984.

12.- Alter Bp, Modell B, Fairweather DVL, Hobbins JC, Mahou
ney MJ, Frigoletto FD, Sherman AS, and Nathan DG.

New Engl Journal of Medicine, 295:1437, 1.976.

13.- Ammann AJ, Addiego J, Wara DW, et al.

Polyvalent pneumococcal polysaccharide immunization of
patients with sickle anemia and patients with splenecu
tomy.

N Eng Journal Med, 297:897-900, 1.977.

14.- Antonarakis SE, Boehm CD, Serjeant GR, Theisenn CE, /
Dover GW, Kazazian HH Jr.

Origin of the B s - globin gene in Blacks: the contriu

bution of recurrent mutation or gene conversion or /
both.

Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 8:853-856, 1.984.

15.- Asheroft MT, Serjeant GR, Desai P.

Heights, weights, skeletal age of Jamaican adoles --
cents with sickle cell anemia.

Arch. Dis. Child, 47:519-524, 1.972.

16.- Babiker MA, Taha SA.

Two different patterns of sickle cell disease in child
ren in Saudi Arabia.

Ann Trop Pediatr, 2:179-81, 1.982.

17.- Baglioni C.

Abnormal human haemoglobin VIII. Chemical studies on
haemoglobin D.

Biochim Biophys Acta, 59:437-449, 1.962.

18.- Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, et al.

Clinical presentation of homozygous sickle cell diseas
e.

Journal Pediatr, 106:881-5, 1.985.

- 19.- Bank A, And Marks P.
Nature, London, 212:1198, 1.966.
- 20.- Barret-Conner E.
Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature.
Medicine (Baltimore), 50:97-112, 1.971.
- 21.- Barry M, Flynn DM, Letsky EA, and Risdon RA.
British Medical Journal, 16, 1.974.
- 22.- Baylionic, Lehmann H.
Chemical Heterogeneity of haemoglobin O.
Nature, 196:229-232, 1.962.
- 23.- Betke K, Martin HR, Schilich I.
Estimation of small percentages os foetal haemoglobin.
Nature, 184:1877-1878, 1.959.
- 24.- Blandis LM, Modell EB, Bowdler AJ, Williams R.
Some effects of splenectomy in thalassemia majors.
Br Journal Haematol, 28:77-87, 1.974.

- 25.- Boyer SE, Belding TK, Margolet L, and Noyes AN.
Science, 188:361, 1.975.
- 26.- Brittenham G, Lozoff B, Harris JW, Sharma VS & Nara -
sim S.
Sickle cell anemia and trait in a population of Sou -
thern India.
Am Journal Hematol, 2:25, 1.977.
- 27.- Brittenham G.
Genetic model for the observed distribution of the /
proportions of Hb S in sickle cell trait.
Nature, 268:635-636, 1.979.
- 28.- Brittenham G, Lazoff B, Harris JW, Mayson SM, Miller/
A, Huisman THJ.
Sickle cell anemia in Southern India: Futher studies.
Am Journal Haemat, 6:107-123, 1.979.
- 29.- Buchanan GR, Siegel JD, Smith SJ, De Passe BM.
Oral penicillin prophylaxis in children with impaired
splenic funtion. A study of compliance.
Pediatrics, 70 (6): 926-30, 1.982.

30.- Burlew AK, Evans R & Oler C.

The impact of a child with sickle cell anemia on family dynamics: Implications for clinical intervention./ Paper presented at the annual conference of the Nat'l Sickle Cell Dis. Prog. Los Angeles - California, / 1.986.

31.- Casper TJ, Koethe S, Rodey GE, et al.

A new method for studying splenic reticuloendothelial/dysfunction in sickle cell disease patients and its / clinical applications: a brief report.
Blood, 47 (2):183-8, 1.976.

32.- Charache S, Scott J, Niebyl J, Bonds D.

Management of sickle cell disease in pregnant patients.
Obstet Gynecol, 55:407-10, 1.980.

33.- Cividalli G, Nathan DG, Kan YW, Santamariana G, and/
Frigoletto F.

Pediatric Research, 8:553, 1.974.

34.- Clegg JB, Weatherall DJ, Na-Nakorn S & Wasi P.

Haemoglobin Synthesis in B-thalassemia.

- Nature, 220:664, 1.968.
- 35.- Clegg JB, Weatherall DJ, and Milner PF.
Nature, London, 234:337, 1.971.
- 36.- Clegg B, and Weatherall DJ.
British Medical Bulletin, 33:262, 1.976.
- 37.- Cochran TR Jr.
Hypostenuria in sickle cell states.
Arch Intern Med, 112:222-225, 1.963.
- 38.- Cohen A, and Schwartz E.
Iron chelation therapy with desferrioxamine in Cooley's
anemia.
J. Pediatr, 92:643-647, 1.978.
- 39.- Cohen A, Markenson AL, Schwartz E.
Transfusion requirements and splenectomy in thalasse-
mia major.
Journal Pediatr, 97:100-2, 1.980.
- 40.- Cooley TB, and Lee P.

Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone change.

Trans. Am. Pediatric Society, 37:29, 1.925.

41.- Cumming RLC, Millar JA, Smith JA, et al.

Clinical and laboratory studies on the action of desferrioxamine.

Br. J. Haematol, 17:257-263, 1.969.

42.- Cunningham FG, Pritchard JA, Mason R.

Pregnancy and sickle cell hemoglobinopathies: results with and without prophylactic transfusions.

Obstet Gynecol, 62:419-24, 1.983.

43.- Eaton WA, Hofrichter, Ross PD.

Delay time of gelation possible determinant of clinical severity in sickle cell disease.

(Editorial) Blood, 47 (4):621-7, 1.976.

44.- El-Hazmi MAF.

Abnormal haemoglobins and allied disorders in the Middle East (Saudi Arabia). In: Bowman JE ed distribution and evolution of haemoglobin and globin loci.

New York: Elsevier, 239-249, 1.983

- 45.- El-Hazmi MAF.
International Association for Sickle Cell Disease.
Bulletin, 1:9, 1.976.
- 46.- El-Hazmi MAF.
Human Genetics, 52:323, 1.979.
- 47.- El-Hazmi MAF.
The red cell genetic and environmental interaccion. A
tehmat Aseer profile.
Saudi Med. Journal, 6:101-112, 1.985.
- 48.- El-Hazmi MAF.
Incidence and frequency of hemoglobinpathies and tha-
lassemia in the North West sectors of Arabia.
Saudi Med Journal, 6:149-162, 1.985.
- 49.- El-Hazmi MAF, and Lehmann H.
Acta Haematologica, 60:1, 1.978.
- 50.- El-Hazmi MAF, and Lehmann H.
Acta Haematologica, 63:268, 1.980.

- 51.- El-Hazmi MAF.
On the nature of sickle cell disease in the Arabian /
Peninsula.
Hum Genet, 68:323-335, 1.979.
- 52.- El-Hazmi MAF.
Haemoglobin disorders: a pattern for thalassemia and
haemoglobinopathies in Arabia.
Acta Haematol, 68:43-51, 1.982.
- 53.- El-Hazmi MAF.
Alpha-thalassemia in Saudi Arabia - Deletion Pattern.
Human Genet, 76:196-198, 1.987.
- 54.- El-Hazmi MAF, Warsy AS.
On the nature of sickle cell disease in the South-Wester
n province of Saudi Arabia.
Acta Haematol, 76:212-6, 1.986.
- 55.- El-Mouzan MI, Al-Awany BH, Al-Torki MT, Niazi GA.
Variability of sickle cell disease in the Eastern Provin
ce of Saudi Arabia.
Journal Pediatrs, 114:973-6, 1.989.

- 56.- England YM, Frazor PM.
Differentiation of iron deficiency from thalasemia /
trait by routine blood count.
Lancet, 1:449-451, 1.973.
- 57.- Erlandson ME, Walden B, Stern G, et al.
Studies on congenital hemolytic syndromes. IV. Gsatro
intestin alabsorbtion of iron.
Blood, 19:359-378, 1.962.
- 58.- Fairweather DVI, Modell B, Perdoukas B, Alter BP, Na-
than DG, Loukopoulos D, Wood W, Clegg JB and Weathe -
rall DJ.
British Medical Journal, 1:350, 1.978.
- 59.- Fink H.
Transfusion haemachromatosis in cooley's anemia.
Annals, N.Y. Acad. Sci., 119:680, 1.964.
- 60.- Flavell RA, Bernards R, Kooter JM, De Boer E, Little/
PFR, Annison G, and Williamson R.
Nucleic Acids Research, 6:2749, 1.979.

- 61.- Ganeshaguru K, Omer A, Acanaye J, et al.
Clinical significances of Serum ferritin.
Saudi Med. Journal, 5:377-83, 1.984.
- 62.- Gelp AP, King MC.
Screening for abnormal haemoglobin in the Middle East.
New data on Haemoglobin S and Haemoglobin C in Saudi/
Arabia.
Acta Haematol, 56:334-338, 1.976.
- 63.- Gelp AP.
Sickle cell disease in Saudi Arabia.
Acta Haematol, 43:89-99, 1.970.
- 64.- Gilbert L.
Intellectual impairment in children with sickle cell/
disease (University Microfilms 78-15628).
Dissertation Abstracts Internat'l, 39:1479 B, 1.970.
- 65.- Glanville SM.
A comparison of emotional and behavioral adjustment /
among children with sickle cell anemia, diabetes me -
llitus, and normal physical development doctoral Di -

ssertation.

Diss. Abstr. Int., 39:1479 B, 1.978.

66.- Goodman MS, Jacobs JA.

Sickle cell hematuria controlled by intrarenal oxy --
chloresene irrigation.

Journal Urol, 130:326-327, 1.983.

67.- Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, et al.

Chelation therapy in beta thalassemia mayor III. The/
role of splenectomy in achieving iron balance.

Journal Pediatr, 99:695-9, 1.981.

68.- Haghsherass M, Ismail-Begi F, Clegg JB, Weatherall DJ.

Mild sickle-cell anemia in Iran associated with high/
level of fetal haemoglobin.

Journal Med. Gen., 14:168-171, 1.977.

69.- Harrison KA.

Sickle cell disease in pregnancy.

Tropical Doctor, 6:74-80, 1.976.

70.- Hatton CSR, Bunch C, Weatherall DJ.

Hepatic sequestration in sickle cell anemia.

Br Med Journal, 290:744-745, 1.985.

- 71.- Hendricks JP, Dev, Harrison KA, Watson-Williams EJ, /
Luzzato L, Ajobor LN.

Pregnancy in homozygous sickle cell anemia.

Journal obstet Gynecol Br. Commonw, 79:410-415, 1.972.

- 72.- Henneberger PK, Galaid EI, Murr JS.

The descriptive epidemiology of pneumococcal meningi-
tis in New York City.

Am Journal Epidemial, 117 (4):484-91, 1.983.

- 73.- Heywood JD, Karon M, and Weissman S.

Journal of Lab and Clinical med, 66:476, 1.965.

- 74.- Hoffbrand AV.

Iron in Biochemistry and Medicine II. Ed. A. Jacobs &
M. Worwood.

Academic Press, London & New York, 499, 1.980.

- 75.- Hollenberg MD, Kaback MM, and Kazazian HH.

Science, 174:698, 1.971.

- 76.- Huehns ER, Flynn FV, Butler EA, and Beaven GH.
Nature, London, 184:496, 1.961.
- 77.- Huehns ER, Dance N, Beaven GH, Heeht F, and Motulsky.
Cold spring Harbor symposium on quantitative Biology.
19:327, 1.964.
- 78.- Huisman THJ, Schroeder WA, Brodie AN, Mason SM, Jak -
way M.
Microchromatography of Haemoglobin III. A simplified/
procedure for the determination of Haemoglobin A2.
Journal Lab Clin Med, 86:700-702, 1.975.
- 79.§ Hussain MAM, Green N, Flynn DM, et al.
Effect of dose, time, and ascorbate on iron excretion
after subcutaneous desferrioxamine.
Lancet, 1:977-979, 1.977.
- 80.- Ingram VM § Stretton AOW.
The genetic basis of the thalassemia.
Nature, 184:1903, 1.959.
- 81.- Ingram VM.

Abnormal hemoglobins III. The chemical differences /
between normal and sickle cell hemoglobin.
Biochim Biophys Acta, 36:402-411, 1.959.

82.- Israil RH, Salepante JS.

Pulmonary infraction in sickle cell trait.
Am Journal Med, 66:867-869, 1.979.

83.- Itano HA.

The Human haemoglobins, their properties and genetic/
control.
Advances in Protein Chem, 12:215, 1.957.

84.- Itano HA.

Qualitative and quantitative control of adult hemoglo
bin synthesis - a multiple - allele hypothesis.
Am Journal Hum Genet, 5:34-35, 1.953.

85.- Jackson IJ, and Williamson R.

British Journal of Haematology, 46:341, 1.980.

86.- Jacobs A.

Iron in Biochemistry and Medicine II. Ed. A. Jacobs §

M. Worwood.

Academic Press, London & New York, 428, 1.980.

87.- Jacobs A.

British Journal of Haematology, 43:1, 1.979.

88.- Jimenez CT, Scott RB, et al.

Studies in sickle cell anemia: XXII the effects of homozygous sickle cell disease on onset of menarche, / pregnancy, fertility, pubescent changes, and boy / growth in negro subjects.

Am Journal Dis Child, 111:497-504, 1.966.

89.- Johnston FE, Hertzog KP, and Molina RM.

Longitudinal growth in thalassemia major.

Am Journal Dis Child, 112:396, 1.966.

90.- Kaltsoya A, Fessas P, and Staunopoulos A.

Science, 153:1417, 1.966.

91.- Kamel K, Awany AY.

Origin of the sickling gene.

Nature, 205:919-920, 1.965.

- 92.- Kan YW, Dozy AM, Varmus HE, et al.
Nature London, 255:255, 1.975.
- 93.- Kan YW, Dozy AM.
Polymorphism of DNA Sequence adjacent to human B globin structural gene. Relationship to sickle mutation.
Proc Nat Acad Sci, USA, 75:5631-35, 1.978.
- 94.- Kan YW, Trecartin RF, Golbus MS, and Filly RA.
Lancet, i:269, 1.977.
- 95.- Kan YW, Golbus MS, Trecartin R, Furbetta M, and Cao A.
Lancet, ii:790, 1.975.
- 96.- Kar BC, Satapathy RK, Kulozik AE, et al.
Sickle cell disease in Orisa State, India.
Lancet, ii:1198-1201, 1.986.
- 97.- Kazazian HH, Phillips JA III, Boehm CD, Avik TA, Mahoney MJ, and Ritchey AK.
Blood, 56:926, 1.980.
- 98.- Konotev-Ahulu FID.

Anaesthetic deaths and the sickle cell trait.

Lancet, I:267-268, 1.969.

- 99.- Koshy M, Burd L, Dorn L, Huff G.
Frequency of pain crisis during pregnancy.
Prog. Clin Biol Res, 240:305-11, 1.987.
- 100.- Kulozik AE, Wainscoat JS, Serjeant GR, et al.
Geographical survey of beta S-globin gene haplotypes;
evidence for an independent Asian origin of the si -
ckle cell mutation.
AM Journal Hum. Genet, 39:239-44, 1.986.
- 101.- Kutlar A, Hattor Y, Bakioglu I, et al.
Hematological observations on Arabian SS patients /
with a homozygosity or heterozygosity for the Bs- /
chromosome with haplotype α 31.
Haemoglobin, 9:545-57, 1.985.
- 102.- Landesman SH, Rao SP, Ahonkai VI.
Infections in children with sickle cell anemia. Spe-
cial reference to pneumococcal and salmonella infec-
tions.
Am Journal Pediatr Hematol Oncol, 4(4):407-15, 1.982.

- 103.- Lane PA, Githens JH.
Splenic syndrome at mountain altitudes in sickle /
cell. Its occurrence in non-black persons.
JAMA, 253:2251-2254, 1.985.
- 104.- Larcher VF, Wyke RJ, Davis LR, et al.
Defective yeast opsonisation and functional deficiency
of complement in sickle cell disease.
Arch Dis Child, 57(5):343-6, 1.982.
- 105.- Lehmann H, Maranjian G, Mourant AE.
Distribution of sickle cell haemoglobin in Saudi Arabia.
Nature, 198:492-3, 1.963.
- 106.- Lehmann H.
Different types of alpha-thalassaemia and significance
of hemoglobin Barts in neonates.
Lancet, 2:79-80, 1.970.
- 107.- Lehman H.
Distribution of the sickle cell gene. A new light on
the origin of the East Africans.
Eugenics Rev, 46:3-23, 1.954.

- 108.- Lie-Injo LE, and Duraisamy G.
Human Heredity, 22:118, 1.972.
- 109.- Luban NLC, Leikin S & August GA.
Growth and development in sickle cell anemia.
Am Journal Pediatr, Hematol Oncol, 4:61-65, 1.982.
- 110.- Mallouh A, Burke GM, Salameh et al.
Splenic function in Saudi Children with sickle cell/
disease.
Ann Trop Pediatr, 4:87-91.
- 111.- Martinez M, Sharma TC, Mc Donald G, Smyth NPD.
Operative management of priapism secondary to sickle
cell trait.
Arch Surg, 98:81-82, 1.969.
- 112.- Mc Cormack MK, Dicker L, et al.
Growth of children with sickle cell disease.
Hum Biop, 48:429-437, 1.976.
- 113.- Mc Niel JR.
Am Journal of Human Genetics, 19:100, 1.967.

- 114.- Mc Niel JR.
Family Studies of Alpha-thalasemia and hemoglobin H/
disease in Eastern Saudi Arabia.
Journal Med. Assoc. Thailand, 54:153-166, 1.971.
- 115.- Mears JG, Ramirez F, Leibowitz D, Nakamura F, Bloom/
A, Konotey-Ahulu F, and Bank A.
Proceedings of the National Academy os Sciences of /
the USA, 75:1222, 1.978.
- 116.- Miller BA.
Sickle cell disease in Saudi Arabia: A molecular /
approach.
Ann. N.Y. Acad. Sci. (this colume).
- 117.- Miller BA, Oliveri N, Salameh M, et al.
Molecular analysis of the high-haemoglobin-F phenoty
pe in Saudi Arabia sickle cell anemia.
N. Engl Journal Med, 316:244-50, 1.987.
- 118.- Miller BA, Salameh M, Ahmed M, et al.
High fetal haemoglobin produccion in sickle cell ane
mia in the Eastern Province of Saudi Arabia is gene-

tically determined.

Blood, 67:1404-10, 1.986.

119.- Milner PF, Jones BR, Dobler J.

Outcome of pregnancy in sickle cell anemia and sickle cell hemoglobin C disease: an analysis of 181 pregnancies in 98 patients and a review of the literature.

Am Journal obstet Gynecol, 138:239-45, 1.980.

120.- Modell CB, Latter A, Steadman JH, and Huehns ER.

British Journal of Hematology, 17:485, 1.969.

121.- Modell CB, and Beck J.

Annals of the NY Academy of Sci, 232:201, 1.974.

122.- Modell B.

British Medical Bulletin, 32:270, 1.976.

123.- Moeschlin S, and Schnider U.

Treatment of primary and secondary hemochromatosis / and acute iron poisoning with a new potent iron-eliminating agent (desferrioxamine-B).

- N. Engl. J. Med., 269:57-66, 1.963.
- 124.- Monti A, Feldlake C, and Schwartz SO.
Annals of the NY Academy of Sci, 119:474, 1.964.
- 125.- Nagpal KC, Asdourian GK, Patrianakos D, et al.
Proliferative retinopathy in sickle cell trait.
Arch Int Med, 137:325-328, 1.977.
- 126.- Nienhuis AW.
New England Journal of Medicine, 299:195, 1.978.
- 127.- Nienhuis AW, Anagnou NP, Ley TJ.
Advances in thalassemia research.
Blood, 63:738-758, 1.984.
- 128.- Nishuira E & Whitten CF.
Psychological problems in families of children with/
sickle cell anemia.
Urban Health, 9(8):32-35, 1.980.
- 129.- Noguchi CT, Rodgers GP, Serjeant G & Schechter AW.
1988 Levels of fetal hemoglobin necessary for treat-

ment of sickle cell disease.

N. Engl. Journal Med., 313:96, 1.988.

- 130.- O'Brien RT, Mc Intosh S, Aspenes GT, et al.
Prospective study of sickle cell anemia in infancy.
Journal Pediatric, 89:205-10, 1.976.
- 131.- Onwubahli YK.
Sickle cell disease and infection.
Journal Infect Dis., 7(1):2-20, 1.983.
- 132.- Orkins SH, Alter BP, Altay A, Mahoney MJ, Lazarus H,
Hobbins JC, and Nathan DG.
New England Journal of Medicine, 299:166, 1.978.
- 133.- Osuntokun BO.
Neurological syndromes, management and pragnosis in
sickle cell anemia.
Tropical Doctor, 11:2-7, 1.981.
- 134.- Ottolengh S, Lanyon WG, Paul J, et al.
Nature, Londo, 251:389, 1.974.

- 135.- Overturf GD, Powers D, Buraff LJ.
Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell /
disease.
Am Journal Dis. Child, 131(7):784-7, 1.977.
- 136.- Pataryas HA, and Stamatoyannopoulos G.
Blood, 39:688, 1.972.
- 137.- Pearson HA.
Sickle cell anemia and severe infections due to enc-
apsulated bacteria.
Journal Infect Dis., 136:825-30, 1.977.
- 138.- Pearson HA, O'Brien RT, Mc Intosh S, et al.
Routine screening of umbilical cord blood for sickle
cell disease.
JAMA, 227:420-1, 1.974.
- 139.- Pearson HA, Spencer RP, Cornelius EA.
Functional asplenia in sickle cell anemia.
N. Engl. Journal Med., 281:923-6, 1.969.
- 140.- Pembrey ME, Weatherall DJ, Clegg JB, et al.

- Haemoglobin Burt's in Saudi Arabia.
BR Journal Haematol, 29(2):221-34, 1.975.
- 141.- Pembrey ME, Perrine RP, Wood WG, Weatherall DJ.
Sickle-B thalassemia in Eastern Saudi Arabia.
AM Journal Hum Genet., 32:26-41, 1.980.
- 142.- Perrine RP, Brown MJ, Clegg JB, et al.
Benign sickle cell.
Lancet, 2:1163-7, 1.972.
- 143.- Perrine RP.
Cholelithiasis in sickle cell anemia in a Caucasian/
population.
Am Journal Med., 54:327-32, 1.973.
- 144.- Perrine RP, John P, Pembrey M, Perrine S.
Sickle cell disease in Saudi Arabs in early child --
hood.
Arch. Dis Child, 56:187-92, 1.981.
- 145.- Perrine R, Pembrey N, John P, et al.
Natural history of sickle cell anemia in Saudi Ara -

bia.

Ann Intern Med., 88:1-6, 1.978.

146.- Perrine RP, Brown MJ, Clegg JB, Weatherall DJ, May A.

Benign sickle cell anemia.

Lancet, ii:1163-1167, 1.972.

147.- Phebus CK, Gloninger MF, et al.

Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease.

Journal Pediatr., 105:28-33, 1.984.

148.- Pippard MJ, Letsky EA, Callendar ST, and Weatherall/DJ.

Lancet, i:1178, 1.978.

149.- Platts OS, Resenstock W & Espeland M.

Influence of S. hemoglobinopathies on growth and development.

N. Engl. Journal Med., 311:7-12, 1.984.

150.- Powars DR, Weiss JN, Chan LS, Schroeder WA.

Is there a threshold level of fetal hemoglobin that/

ameliorates morbidity in sickle cell anemia?.

Blood, 63(4):921-6, 1.984.

151.- Powers D.

Natural history of sickle cell disease: the first 10 years of life.

Semin Hematol, 12:267-85, 1.975.

152.- Power HW.

A model how the sickle cell gene produces malaria resistance.

Journal Theor Biol, 50:121-127.

153.- Powers DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnson C, Bruce S, Manning PR.

Pregnancy in sickle cell disease.

Obstet Gynecol, 67:217-28, 1.986.

154.- Pressley L, Higgs DR, Clegg JB, Perrine RP, Pembrey/ME, Weatherall DJ.

A new genetic basis for hemoglobin H disease.

New Eng, Journal Med., 303:1383-1388, 1.980.

- 155.- Propper RD, Shurin SB, and Nathan DG.
Re-assessment of the use of desferrioxamine B in
iron overload.
N. Engl. J. Med., 294:1421-1423, 1.976.
- 156.- Ramot B, Fisher S, Remez D, et al.
Haemoglobin O in an Arab Family. Sickle cell haemo -
globin O trait.
Br Med Journal, 2:1262-1264, 1.960.
- 157.- Ricks P. Jr.
Further experience with exchange transfusion in si -
ckle cell anemia and pregnancy.
Am Journal Obstet Gynecol, 100:1087-91, 1.968.
- 158.- Risdon RA, Barry M, and Flynn DM.
Transfusional iron overload: The relationship bet --
ween tissue Iron concentration and Hepatic fibrosis/
in Thalasiaemia.
J. Pathol., 116:83-95, 1.974.
- 159.- Robinson M.
Clinical aspects of sickle cell disease in sickle /

cell anemia and other hemoglobinopathies. In: Levere R, ed. Sickle cell anemia and other hemoglobinopathies.

New York, NY: Academic press, 87-112, 1.975.

160.- Rogers D, Clarke J, Cupidore L, et al.

Early deaths in Jamaican children with sickle cell / disease.

Br. Med. Journal, 1:1515-1516, 1.978.

161.- Rowly DA.

The formation of circulating antibody in the splenectomized human being following intravenous injection/ of heterologous erythrocytes.

Journal Immunol., 65:515-21, 1.950.

162.- Rubin EM, Lu R, Cooper S, Mohandas N, Kan YW.

Introduccion and expression of the human Bs globin / gene in transgenic mice.

Am Journal Genet, 42:585-591, 1.988.

163.- Samuels-Reid JH.

Pneumococal sepsis in children with sickle cell di -

sease.

Journal Natl Med. Assoc., 76(3):289-92, 1.984.

164.- Schechter AN, Noguchi CT, Rodgers GP.

Sickle cell disease In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Ledes P, Majeurs PW eds. The molecular basis of blood disease.

Philadelphia: W.B. Saunders Company, 179-218, 1.987.

165.- Schneider RG.

Identification of haemoglobin by electrophoresis In: Shmidt RM, Huisman THJ, Lehmann H, eds. The detection of Haemoglobinopathies.

Cleveland, Ohio, CRC Press, 11-14, 1.974.

166.- Schwartz AD, Pearson HA.

Impaired antibody response to intravenous immunization in sickle cell anemia.

Pediatr Res, 6:145-149, 1.972.

167.- Schwartz JS.

Pneumococcal vaccine: Clinical efficacy and effectiveness.

Ann Intern Med., 96(2):208-20, 1.982.

168.- Sears DA.

The morbidity of sickle cell trait. A review of the/
literature.

Am Journal Med, 64:1021-1036, 1.978.

169.- Seeler R.

Deaths in children with sickle cell anemia.

Clin Pediatr., 11:634-637, 1.972.

170.- Serjeant GR, Ashcroft MT.

Delayed skeletal maturation in sickle cell anemia in
Jamaica.

Johns Hopkins Med. Journal, 132:95-102, 1.973.

171.- Shurafa MS, Prasad AS, Rucknagell DL, Kan YW.

Long survival in sickle cell anemia.

Am Journal Haematol, 12:357-365, 1.982.

172.- Singler K, and Fisher B.

Blood, 7:1216, 1.952.

- 173.- Steinberg MH, Adams JG III and Dreiling BJ.
Alpha thalassemia in adults with sickle cell trait.
Brit Journal Haemat, 30:31-37, 1.975.
- 174.- Summers MR, Jacobs A, Tudway D, Perera P, and Ri --
cketts C.
British Journal of Haematology, 42:547, 1.979.
- 175.- Sumoza A, Bisotti RS.
Treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea: re
sults in twenty six patients.
Blood, 68:67a Abstr., 1.986.
- 176.- Sutliff WD, Finland M.
Anti-pneumococci immunity reactions in individuals /
of different ages.
Journal Exper Med., 55:837-52, 1.932.
- 177.- Taylor JM, Dozy A, Kan YW, et al.
Nature, Londo., 251:392, 1.974.
- 178.- Thomas A, Pattison C, Serjeant G.
Causes of death in sickle cell disease in Jamaica.

- Br Med. Journal, 285:633-635, 1.982.
- 179.- Tolstoshev P, Mitchell J, Lanyon WG, Williason R, /
Ottoleng Comi O, Giglion B, Masera G, Modell B, Wea-
therall DJ & Clegg JB.
Nature, London, 259:95, 1.976.
- 180.- Trent RY, D Phill thesis, Oxford University, England,
1.982 as cited in Hill AVS.
Alpha Thalasemia in Saudi Arabia.
Saudi Medical Journal, 4:221-7, 1.983.
- 181.- Tuck SM, Studd JWW.
Pregnancy in women with sickle cell trait.
Br Journal Obstet Gynecol., 90:108-111, 1.983.
- 182.- Van Enk A, Lang A, White JM, and Lehmann H.
British Medical Journal, iv:524, 1.972.
- 183.- WHO.
Community control of hereditary anemias. A memoran -
dum from WHO meeting.
Bull WHO, 61:63-80, 1.983.

- 184.- WHO Working Group.
Hereditary anemia; genetic basis, clinical features,
diagnosis and treatment.
Bull WHO, 60:643, 1.982.
- 185.- Wainscoat JS, Thein SL, Weatherall DJ.
Thalassemia intermedia In: Chanarin I. ed.
Blood reviews. 1.987.
- 186.- Walker J, and Turnbull EPN.
Archives of Disease in Childhood, 30:111, 1.955.
- 187.- Wasi P, Na-Nakorn S, and Pootrakul SN.
Clinical Haematology, 3:383, 1.974.
- 188.- Waxman HS, and Brown EB.
Clinical usefulness of iron chelating agents.
Prog, Haematol., 6:338-373, 1.969.
- 189.- Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG.
The hemoglobinopathies. In: Scriver CR, Beaudet AL, /
Sly WS, Valle D, eds the metabolic basis of inheri -
ted disease 6th edn. New York.

Mc Gram-Hill Book Co. (in press), 1.988.

190.- Weatherall DJ, Clegg JB.

The thalassemia syndromes. 2nd edition.

Oxford. Blackwell Scientific Pub, 148-319, 1.981.

191.- Weatherall DJ, Clegg JB.

The thalassemia syndrome. 3rd edition.

Oxford. Blackwell Scientific Pub, 508-612, 1.981.

192.- Weatherall DJ, Clegg JB.

Thalassemia syndrome. 3rd edition.

Blackwell Sci. Publications, 85-132, 1.981.

193.- Weatherall DJ, Clegg JB, Na-Nakorn S, and Wasi P.

British Journal of Hematology, 16:251, 1.969.

194.- Weatherall DJ, and Clegg JB.

Cell, 16:467, 1.979.

195.- Weatherall DJ, Clegg JB, and Wong HB.

British Journal of Haematology, 18:357, 1.970.

- 196.- Weatherall DJ, Old JM, Thein SL, Wainscoat JS, Clegg JB.
Prenatal diagnosis of the common haemoglobin disorders.
Journal Med Genet, 22:422-430, 1.985.
- 197.- Weatherall DJ.
The genetics of the thalasseмииs.
British Med. Bulletin, 25:24, 1.969.
- 198.- Weatherall DJ, and Clegg JB.
Phylosophical transactions of the Royal Society of /
London.
271:411, 1.975.
- 199.- Weatherall DJ, Clegg JB, Blackson J, Mc Neil JR.
A new sickling disorder resulting from interaction /
of the genes for haemoglobin S and Alpha-thalasemia.
BR Journal Haematol, 17:517-26, 1.969.
- 200.- White YM, Byrne M, Richards R, Buchanant, Katsoulis/
E, Weerasinghe K.
Red cell genetic abnormalities in peninsular Arabs; /

sickle haemoglobin, G6PD deficiency and alpha and beta thalasemia.

BR. Journal Med. Gen., 23:245-251, 1.986.

201.- Whitten C.

Growth status of children with sickle cell anemia.

Am Journal Dis. Child, 102:355-364.

202.- Wood WG, Nash JR, Weatherall DJ, Robinson JS, and Harrison FA.

In conference on cellular and molecular regulation / of Hemoglobin switching. (seattle, June 1.978).

Ed. G. Stamatoyannopoulos & AW Nienhuis, Grune & / Stratton.

New York, 153.

203.- Wood WG, and Weatherall DJ.

Nature, London. 244:162, 1.973.

204.- Wood WG, Pembrey ME, Serjeant GR, Perrine RP, Weatherall DJ.

HBF Synthesis in sickle cell anemia: a comparison of Saudi cases with those of African origin.

- BR Journal Haematol, 45:431-445, 1.980.
- 205.- Wood WG, Stamatoyannopoulos G, Lim G and Nute PE.
Blood, 46:671, 1.975.
- 206.- World Health Organization Scient. Fic. Group.
Haemoglobinopathies and allied disorders. Technical/
Report Series 338 - Geneva.
World Health Organization. 1.966.
- 207.- World Health Organization.
Report on Community control of hereditary anemias. /
Memorandum from WHO meeting.
Bull WHO, 61:63-80, 1.983.
- 208.- Wrightstone RN.
List of Hemoglobin variants.
Hemoglobin, 10:261-327, 1.986.
- 209.- Wrightstone RN, Huisman THJ, Vanders SAR.
Quantitative and qualitative studies of sickle cell/
hemoglobin in homozygotes and heterozygotes.
Clinica Chim Acta, 2:593-596, 1.968.

210.- Matsakisim, Berdoukas VA, Angastiniotis M, Mouzouras
M, Ioannou P, Ferrari M, Modell B, Faiweather DVI, /
Ward RHT.

British Journal of Haematology, 46:185, 1.980.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Donado a favor de don Fadol Melodi


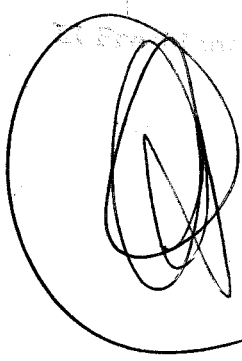
Contratación en el estudio de don Menor
elodunpatan en el año en Arabia Saudita


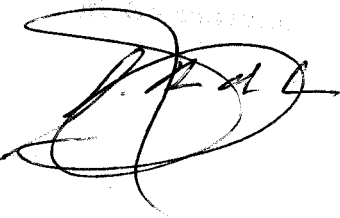
apto con salud


23

Septiembre

1892


El Doctorado.
