

# Caso clínico

## Primer caso de hemoglobina Köln (codon98 GTG>ATG) en Costa Rica

(First case of hemoglobin Köln (codon98 GTG>ATG) in Costa Rica)

Walter Cartín<sup>1\*</sup>, Carlos Suárez<sup>1</sup>, Luis Mora<sup>1</sup>, Kathia Valverde<sup>2</sup>, Berta Valverde<sup>1</sup>, Evan Jensen<sup>1</sup>, Gabriela Abarca<sup>3</sup>, Rafael Jiménez<sup>1</sup>

### Resumen

La exposición a ciertos medicamentos puede provocar anemia hemolítica con presencia de cuerpos de Heinz en sangre periférica. Esta anemia puede presentarse por sobredosis de medicamentos, tanto en individuos sanos como en personas con deficiencias enzimáticas como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, o en presencia de hemoglobinas inestables. Este reporte muestra un caso de anemia hemolítica con cuerpos de Heinz, debido a la presencia de una hemoglobina inestable, cuyos estudios moleculares y HPLC confirmaron el primer caso descrito de hemoglobina Köln (Val98Met) en Costa Rica.

**Descriptor:** Hemoglobina, hemoglobinopatía, anemia hemolítica, Köln

### Abstract

Exposure to certain drugs may result in hemolytic anemia with the appearance of Heinz-bodies in red blood cells. This type of hemolytic anemia may occur by simple drug overdosage in absence of any known abnormality, such as in normal persons or in patients with erythroid enzyme defects (e.g. G6PD deficiency) or unstable hemoglobins.<sup>1</sup> The present report shows a Heinz-body hemolytic anemia because of an abnormal hemoglobin. High pressure liquid chromatography (HPLC) and molecular analysis confirmed the first case of Hemoglobin Köln in Costa Rica.

**KeyWords:** Hemoglobin, hemoglobinopathy, hemolytic anemia, Köln.

### Descripción del caso

El caso es un niño de 7 años de edad, de padres nicaragüenses, que se presentó al Hospital con anemia hemolítica. El hemograma inicial mostró Hb: 11.7 g/dl, Hto: 36.8%, VCM: 87 fL, HCM: 27.7 pg, y un cómputo de reticulocitos sin corregir del 16.5%. La morfología de los glóbulos rojos presentó marcada anisopoiuquilocitosis y cuerpos de Heinz. La electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa a pH 8.6 evidenció una banda de Hb A, y otra ligeramente más anódica que la banda ocupada tradicionalmente por hemoglobinas como la S (Figura 1A).

Una vez que el paciente estabilizó su cuadro hemolítico, se realizó otra corrida electroforética convencional y un isoelectroenfoque, cuyos resultados no evidenciaron ninguna anomalía (Figura 1B). Estos hallazgos motivaron realizar la determinación de HPLC.

La HPLC del caso mostró los siguientes resultados, HbA: 89%, Hb A<sub>2</sub>: 3.5%, Hb F: 2.5% y tres picos menores que eluyeron a 4.6, 4.9 y 5.2 minutos (Cuadro 1), lo que motivó la posterior realización del análisis molecular del ADN.

El ADN genómico fue extraído de los leucocitos de sangre periférica del paciente. Los genes para  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ -globina fueron amplificados por PCR y secuenciados sin encontrarse mutaciones. Una nueva PCR se realizó con el fin de detectar deleciones en el gen  $\alpha$ -globina del tipo  $\alpha$ -3.7 y  $\alpha$ -4.2, pero estas no se encontraron.

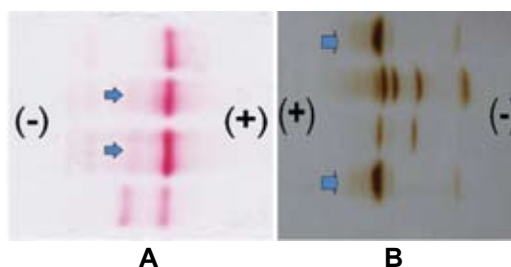


Figura 1. A. Electroforesis en acetato de celulosa, pH 8.6. B. Isoelectroenfoque (-) Cátodo, (+) Ánodo. La flecha señala la muestra del propósito que se corrió por duplicado.

<sup>1</sup> Laboratorio de Estudios Especializados e Investigación.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología.

<sup>3</sup> Programa Tamizaje Neonatal Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica.

**Abreviaturas:** Hb, hemoglobina; HbA, hemoglobina A; HbA<sub>2</sub>, hemoglobina A<sub>2</sub>; HCM, hemoglobina corpuscular media; Hb F, hemoglobina fetal; Hb Köln, hemoglobina Köln; HPLC, cromatografía líquida alta presión; IEF, isoelectroenfoque; Hto, hematocrito; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VCM, volumen corpuscular medio

**Correspondencia:** walter.cartin@gmail.com. Apartado 1654-1000 Paseo Colón, San José, Costa Rica

ISSN 0001-6002/2010/52/1/40-41  
Acta Médica Costarricense, ©2010  
Colegio de Médicos y Cirujanos

**Cuadro 1. Cromatografía líquida a alta presión (HPLC). Resultados del propositus y de sus progenitores.**

Muestra	Hb A	Hb A2	Hb F	Hb S
Padre	57%	4.2%	0.7%	38%
Madre	96%	2.9%	0.3%	-
Propositus	89%	3.5%	2.5%	-

Los genes de  $\beta$ -globina fueron amplificados por PCR, realizándose una secuenciación directa de los nucleótidos y detectándose una mutación en el codón 98 (CTG > ATG), producida por una sustitución de valina por metionina en la cadena  $\beta$ . El paciente resultó ser heterocigoto para Hb Köln.

## Discusión

La Hb Köln se describió por primera vez hace más de 20 años, por Carrel y colaboradores,<sup>2</sup> y causa anemia hemolítica con presencia de cuerpos de Heinz, siendo la más común de las hemoglobinas inestables. Sin embargo, esta es la primera vez que se reporta en Costa Rica.

Los portadores de Hb Köln sufren anemia hemolítica generalmente leve y compensada. La hemólisis en estos pacientes puede exacerbarse por infecciones o exposición a drogas. Por lo general, los cuerpos de Heinz son indetectables en estos pacientes, hasta después de esplenectomía, y los pacientes frecuentemente no requieren tratamiento específico.<sup>2</sup> En la Hb Köln, la sustitución de valina por metionina no altera la carga de la molécula de hemoglobina, sin embargo, esta hemoglobina se separa de la HbA en la electroforesis alcalina. Esto ocurre porque la sustitución del aminoácido se produce en un sitio importante para la unión de la cadena  $\beta$  de la globina con el grupo heme. Por lo tanto, la Hb Köln pierde grupos heme de las cadenas anormales de  $\beta$ -globina, de los estudios de electroforesis, lo que hace que las cargas negativas disminuyan. Por otra parte, si se añade un exceso de grupo heme al hemolizado, la Hb Köln migrará junto con la Hb A.<sup>3</sup> Por esta razón, en la segunda corrida electroforética y en el isoelectroenfoque no se apreció ninguna banda anormal, como si ocurrió en la primera corrida electroforética.

La patofisiología de la Hb Köln, al igual que otras hemoglobinas inestables, se relaciona con una sustitución de aminoácidos en sitios de contacto, que son lo que mantienen la estructura cuaternaria de la hemoglobina. La desestabilización de la estructura desnaturaliza y causa que la Hb precipite en forma de cuerpos de Heinz, los cuales disminuyen la vida media del eritrocito, al verse afectada la deformabilidad del glóbulo rojo.<sup>4</sup> La Hb Köln tiene alta afinidad por el oxígeno ( $P_{50}$  O<sub>2</sub> baja), lo que estimula la eritropoyesis y puede ocasionar policitemias con un proceso hemolítico bien compensado.<sup>5,6</sup>

Esta hemoglobina es común en diferentes grupos étnicos y raciales, principalmente en alemanes y holandeses, pero también ha sido descrita como mutación *de novo*.<sup>3</sup> Posiblemente este es el caso del paciente, ya que su padre es heterocigoto para HbS y su madre tiene una triplicación del tipo anti-3.7 en la cadena la  $\alpha$ -globina.

El paciente padece actualmente anemia hemolítica compensada, sin requerir transfusiones sanguíneas y sin haber sido esplenectomizado.

## Referencias

- Hutchison H.E, Pinkerton P.H, Waters P, Douglas A.S, Lehmann H, Beale D. Hereditary Heinz-body anemia, thrombocytopenia, and haemoglobinopathy (Hb Köln) in a Glasgow family. *BMJ*. 1964; 2:1099-1103.
- Galacteros F, Loukopoulos D, Fessas P, Kister J, Arous N, Bohn B, et al. Hemoglobin Köln occurring in association with a beta 0 thalassemia: Hematologic and functional consequences. *Blood*. 1989; 74:496-500.
- Hoyer J, Kroft S. Color Atlas of Hemoglobin Disorders. A compendium based on proficiency testing. College of American Pathologist 2003.
- Allen D, Burgoyne C, Groat J, Smith C.M, White J. Comparison of hemoglobin Köln erythrocyte Membranes With malondialdehyde-reacted normal erythrocyte membranes. *Blood*. 1984; 64:1263-1269.
- De Furia F, Miller D. Oxygen affinity in hemoglobin Köln disease. *Blood*. 1972; 39:398-406.
- Imai K, Tiendtadukul P, Opartkiattikul N, Luenee P, Winichagoon P, Svasti J, Fucharoen S. Detection of haemoglobin variants and inference of their functional properties using complete oxygen dissociation curve measurements. *Br J Haematol*. 2001;112:483-487.