

Lima, 21 de Agosto del 2002

Sr. Dr.  
JORGE BERRÍOS R.  
Académico de Número  
Presidente, Comité de Biblioteca y Publicaciones  
Presente.-

Estimado Dr. Berríos:

Tengo el agrado de dirigirme a Ud. para hacerle llegar el texto corregido, de acuerdo a las sugerencias del Comité de su digna presidencia, del trabajo de incorporación, que para Académico de Número tuve el honor de presentar en el seno de la Academia Nacional de Medicina, en Junio del año 2,001.

Sin otro particular, le reitero mis sentimiento de consideración y estima personal.

Atte

Señor Presidente de la Academia Nacional de Medicina.

Señores Miembros de la Junta Directiva

Sr. Dr.

Debo empezar, señor Presidente, agradeciendo a la Junta Directiva de esta honorable Institución, el haberme seleccionado para ser promovido a Miembro Académico de Número. Esto constituye un reto que responsable y consecuentemente asumo, con el compromiso y persistente celo que caracterizaron mi desempeño a lo largo de toda mi carrera profesional y que me obliga a seguir la huella de quienes fueron honrados con tan alta investidura.

Aquí en esta Casa siempre se han propugnado ideales y principios que amplían y desarrollan nuestro criterio e inquietud científicos, transformándonos en conspicuos seres humanos, por eso no dudo en aseverar que debemos el progreso de la ciencia médica en el Perú a los otrora grandes académicos, hombres auténticos que estamparon su impronta más allá de su tiempo, ilustres precursores que bregaron y defendieron sus convicciones y su verdad, inmunes al desaliento, de vocación ejemplar y única.

Continuando con el protocolo de esta ceremonia y antes de leer el tema de mi incorporación, realizaré, por encargo de la Junta Directiva, una semblanza de quien fuera distinguido Académico Titular y hematólogo tal como yo, Dr. César Merino Machuca .

## **SEMBLANZA DEL DR. CÉSAR MERINO MACHUCA**

El Dr. César Merino nació en Celendín, Cajamarca el 21 de Agosto de 1909. Estudió en esa ciudad en el Colegio San Ramón. Ingresó a la Facultad de Ciencias de la UNMSM en 1929 donde estudia hasta 1931. A partir de esa fecha pasa a la Facultad de Medicina de San Fernando graduándose cum laude de Médico en Junio de 1939.

Hizo estudios de postgrado de Hematología por la Fundación Rockefeller entre 1940 – 41 y 1948 – 49, con el Dr. Maxwell Wintrobe, renombrado hematólogo norteamericano de la época. Asimismo, en 1946, siguió un curso de post grado en Hematología y Hemoterapia en la Universidad de Chile. De 1942 a 1961 fue profesor de Hematología de la UNMSM laborando muchos años de su vida académica en el prestigioso Instituto de Biología Andina. En 1958 asume la jefatura del Pabellón 1 del Hospital Arzobispo Loayza. A partir de 1961 ingresa a laborar en la recién creada UPCH como profesor principal y Jefe de Hematología del Instituto de Investigaciones de Altura hasta 1974.

Recibió el Premio Hipólito Unanue. Fue miembro Honorario de la Sociedad de Hematología de Chile, miembro fundador de la Sociedad de Patología del Perú, fundador y primer presidente de la Sociedad Peruana de Hematología, miembro de la Sociedad Internacional de Hematología, de la Sociedad de Medicina Interna, integrante del Board de publicaciones de las prestigiosas revistas Blood, Revista Hematológica Latina y Hemostase. Fue Miembro Académico Titular en la Academia Nacional de Medicina.

Con él se formaron prestigiosos profesionales en el campo de la Hematología como los Drs. Celestino Sánchez Díaz, Alberto Yuen y José Faura entre otros y es autor de numerosas publicaciones en revistas nacionales y extranjeras.

Gustaba de cultivar la música clásica y era muy aficionado a las corridas de toros.

Le sobreviven su esposa, la Sra. Aglae, y sus dos hijos, César y Nora.

## **HEMOGLOBINAS ANORMALES EN EL PERÚ, SU IMPORTANCIA GENÉTICA Y ANTROPOLÓGICA EN NUESTRO MESTIZAJE**

El Perú está constituido por una gran variedad de personas de diferentes orígenes y razas provenientes de las más diversas áreas geográficas del mundo. Ellas trajeron consigo, a más de características culturales propias, alteraciones genéticas de las más variadas, quizá condicionadas por una realidad geográfica y ambiental propias de su lugar de origen. Siendo el mestizaje el proceso étnico que marca el carácter de la población peruana de modo señero, la investigación de anomalías de estructura de la hemoglobina (Hb) en zonas donde se concentra el mayor número de estos inmigrantes, nos revelará, desde este novedoso punto de vista, conocimientos que de otro modo serían inaccesibles a la comprensión de nuestro devenir histórico.

Las alteraciones estructurales de la hemoglobina representan una forma de marcador indeleble de ciertas características que podrían orientar a los estudiosos en el campo clínico, en el genético o el antropológico, a fin de escudriñar las verdaderas raíces y posibles lugares de migración de los habitantes de una región determinada, e inclusive explicar movilización de poblaciones entre varias partes del mundo.

El estudio de la variabilidad es clave para entender la estructura genética de las poblaciones. Éstas se forman por la interacción de diversos factores evolutivos que es necesario conocer. En los últimos años se ha confirmado la existencia de una enorme cantidad de variaciones genéticas en cualquier grupo, que daría lugar a enfermedades comunes o raras. La detección de estas variantes se ha visto favorecida por el desarrollo de nuevas técnicas de investigación dentro del campo de la biología molecular: hibridación in situ, reacción en cadena de la polimerasa, secuenciación de nucleótidos y otras. El Proyecto del Genoma Humano es un ejemplo del avance alcanzado en ese sentido.

Nuestro país representa un complejo étnico importante en Latinoamérica, sin embargo, pocos trabajos sobre hemoglobinas anormales han sido publicados. El popular dicho "quien no tiene de inga tiene de mandinga" trata de identificar a una buena parte de nuestra población que tiene algo o de indio o de negro, constituyendo este último, principalísimo grupo humano dentro de nuestro mestizaje.

Mi interés en el estudio de hemoglobinas anormales nace el año 72, año en que iniciaba mi residentado en Hematología en Nueva York. Muchos estaremos de acuerdo en aceptar que esta ciudad es no sólo una importante ciudad norteamericana sino virtualmente la capital del mundo. Allí se encuentran habitantes provenientes de las áreas más recónditas del planeta. La cantidad enorme de síndromes clínicos derivados de ese mestizaje incluye lógicamente diversos tipos de anemia, producto de la presencia de alteraciones estructurales de la hemoglobina. Regresando al Perú y apenas ingresado al Servicio de Hematología del Hospital Rebagliati de la Seguridad Social, quise investigar cuál era nuestra realidad en este campo.

Afortunadamente encontré el ambiente propicio para hacerlo, inicialmente con el Dr. Alipio Jerí, apreciado Jefe del Servicio y posteriormente, hasta la actualidad, con la invaluable ayuda de la Dra. Eliza Hazan de Heraud y de la Licenciada María del Carmen Márquez, colaboradoras infatigables en este trabajo. ¿Cuál era nuestra realidad para entonces?. Prácticamente el único investigador que realizaba estudios de hemoglobinas era nuestro recordado Humberto Aste, a quien posteriormente se unió el Dr. César Merino. Aste<sup>1</sup> fue el primero en reportar variaciones genéticas de la hemoglobina en población negra, encontrando una prevalencia de Hb S y algunos casos de hemoglobina C en Chincha, una población ubicada en el departamento de Ica al sur de Lima. Años después Ruiz y colaboradores,<sup>2</sup> encuentran aproximadamente en la misma proporción que Aste estas variantes en una población también negra en un poblado cercano a Chincha. En 1975 reportamos la presencia de una rara variedad de alfa talasemia conocida como Hb. H en una paciente peruana de ancestro chino<sup>3,4</sup> y, en 1976, en sondeo realizado en mil escolares de origen chino, encuentro algunos casos de beta talasemia menor.<sup>5</sup> Estudios realizados por Jerí en población ashaninka no encuentra casos anormales.<sup>6</sup> Posteriormente, con la Dra. Hazan y la Licenciada Márquez, describimos dos nuevas variantes de hemoglobina conocidas como Hb. O Arabia y Hb. Hofu, en pacientes provenientes del norte del Perú y Lima,<sup>7</sup> siendo esta última encontrada en una paciente de rasgos orientales y ancestro italiano y con la Dra. Aguinaga, bióloga peruana radicada en Tennessee, se investigaron variantes clínicas y hematológicas de treinta pacientes homocigotes a hemoglobina S.<sup>8</sup>

A través del tiempo, la sección de hemoglobinas anormales del Hospital Rebagliati se ha convertido en lugar de referencia nacional para la tipificación de éstas.<sup>9,10,11</sup> Nuestra referencia no sólo es interna sino que recibimos muestras de sangre de diversas partes del Perú, de muchos hospitales de la capital y de centros privados. Desde Julio de 1974 hasta Marzo del 2001, hemos realizado en 6490 muestras de sangre, estudios de electroforesis de hemoglobina y otros, a fin de determinar anormalidades de ésta.

Hemos podido identificar diecisiete variantes de hemoglobina que en forma aislada o combinada determinan nuestro patrón genético de inmigración. . Pasaremos a analizar cada una de ellas, tratando de utilizarlas como marcadores de origen. Fig. 1 Quizá sea necesario explicar, de qué estamos hablando cuando nos referimos a cambios estructurales de la hemoglobina. Figs. 2 y 3 La primera de ellas y la más importante por la trascendencia clínica que tiene, es la llamada hemoglobina S. El nombre S viene de la palabra inglesa sickle que traducida al español significa hoz y es precisamente la forma que adopta el glóbulo rojo en estado de deoxigenación en los portadores de esta hemoglobina. Una substitución de aminoácido, ácido glutámico por valina, en posición seis de la cadena beta de globina, es la causante del problema. Esta hemoglobina es originalmente africana.<sup>12,13,14</sup> Hipótesis compartida con diferentes investigadores sugiere que la mutación genética que dio lugar a la aparición de este tipo particular de hemoglobina se dio miles de años atrás, en épocas en que la malaria era endémica en África y diezaba su población. Aparentemente, según Allison reporta en 1954, la presencia de esta substitución en portadores de malaria falciparum, estadísticamente revelaba una mayor sobrevida y mejor calidad de vida que la que se veía en portadores de malaria y que tenían hemoglobina normal, de allí la suposición - no por todos aceptada - que la malaria indujo a esta mutación genética. ¿Cómo salió de África? Parece ser que para el año 1414, los primeros 50 esclavos de la Costa del Oro fueron llevados a Europa por navegantes portugueses. Para fines de ese siglo, se calculaba entre 500 y 700 los esclavos negros que mensualmente ingresaban a Europa llevados tanto por españoles cuanto por holandeses y portugueses. Durante la época colonial en América, la población hispanoaficana se concentró en cuatro zonas principales: el Caribe fue la primera de ellas, Panamá la segunda, a inicios del siglo XVI descendieron de Panamá hasta Nueva Granada, hoy Colombia y el Norte del Ecuador constituyendo el tercer núcleo negro y el cuarto se estableció en Perú y México, los dos únicos virreinos en nuestro continente.<sup>15,16,17</sup> A decir del Dr. José Antonio del Busto,<sup>18</sup> los primeros negros esclavos habrían llegado al Perú en el año 1532 y continuaron llegando hasta el año 1885. Ingresaban por Tumbes, venidos de la costa atlántica africana, desde Senegal hasta Angola. La más alta frecuencia del gen S se presentaba en Gabón, Nigeria y Costa de Marfil. A mediados del siglo XVII habían en el Perú, de acuerdo con Tamayo,<sup>19</sup> 60,000 negros y 30,000 mulatos de una población de 1'600,000 habitantes. Con la llegada de los negros se inició un importante mestizaje en el Perú, bajo la forma del mulato, zambo, zambo de indio, cuarterones, quinterones, salta pa'trás y otras formas raciales en las que existe sangre negra. Como es lógico suponer, genes que involucran la presencia de Hb.S traída por estos habitantes fueron diseminados en nuestra población. Me referí al inicio, que la característica principal de la presencia de este gen anormal era el cambio de la forma del glóbulo rojo en condiciones, entre otras, de baja tensión de oxígeno ambiental.

Nuestro país tiene buena parte de su riqueza en las minas, muchas de las cuales se encuentran a miles de metros sobre el nivel del mar. Cuando esclavos negros fueron llevados a trabajar en éstas, el estado de deoxigenación producto de la altura ocasionaba que en algunos portadores del gen de la Hb. S ocurrieran trastornos hemodinámicos severos<sup>20</sup> que en muchos casos causaban la muerte de estos trabajadores, de allí el dicho popular "gallinazo no canta en puna..... y si canta que fortuna", en clara alusión al problema de los negros para tolerar la altura, o de aquellos que de alguna manera tuvieron el gen de la Hb. S.<sup>21,22,23,24</sup>

La importancia del estudio de hemoglobinopatías para la salud pública<sup>27</sup> así como el desarrollo de nuevas tecnologías sobre todo a nivel de la biología molecular, ha permitido la identificación de haplotipos dentro del gen beta S, cuya caracterización ha permitido dilucidar mosaicos culturales y étnicos de ciertas poblaciones y aclarar, al menos parcialmente, la heterogeneidad clínica de la anemia por la presencia de Hb.S.<sup>25,26</sup> Para precisar conceptos debo mencionar que haplotipo podemos definirlo como combinaciones de sitios polimórficos a lo largo de una misma región cromosómica de ADN. En el caso de la Hb. S éstos se encuentran a nivel del brazo largo del cromosoma 11, fueron descritos originalmente por Kan y Dozy en 1980, y a la fecha se han descrito seis haplotipos del gen beta S.<sup>30</sup> Fig. 4 Por el estudio de haplotipos por ejemplo se ha llegado a saber que de los aproximadamente 75,000 africanos que llegaron como esclavos a Jamaica entre los años 1665 y 1807, el 10% provenía de Senegal, el 72% de regiones aledañas a Benín y el 17% restante de zonas bantues. Igual porcentaje se observa en Costa Rica.<sup>25</sup> En el litoral del Pacífico si bien el haplotipo Benín es preponderante se aprecia una frecuencia notoriamente mayor del haplotipo bantú con respecto a lo observado en la costa atlántica. Además de su importancia antropológica, la caracterización del haplotipo beta S tiene importancia clínica.<sup>28</sup> En términos generales, la presencia del tipo Senegal se asocia a cuadros clínicos más benignos, en cambio el bantú a los casos más severos, entre ambos, el haplotipo Benín se asocia a manifestaciones intermedias.<sup>29</sup> Fig. 5

En Brasil por ejemplo, el haplotipo más común es el CAR o bantú, que da lugar a una enfermedad más agresiva.<sup>14,26</sup> En nuestro país, todavía no hemos realizado estudio de haplotipos de Hb. S por el alto costo que esta prueba demanda. Creemos, tomando como punto de partida la particular naturaleza del cuadro clínico de nuestros pacientes con Hb. S, que quizá el haplotipo Benín (Nigeria) sea el principal y probablemente, considerando proporcionalidad de casos de Hb S contra inmigración negra, podamos sugerir que la mayor afluencia de inmigrantes negros pudo venir de la zona de Nigeria.<sup>28,30</sup>

Otro tipo de hemoglobina anormal encontrado en proporción importante en nuestra casuística es la hemoglobina C, también de origen africano y resultado de otro tipo de mutación en la cadena beta. Su presencia no ocasiona cuadro tan dramático, aún en su forma homocigota, como el causado por la Hb. S e igualmente la encontramos no solamente pura sino mezclada con otras formas anormales de hemoglobina.<sup>14,31</sup>

Las Talasemias en general representan una extensa gama de alteraciones en la producción de hemoglobina, caracterizadas no porque exista mutaciones o sustituciones de aminoácidos como en los casos anteriores, sino por un retraso genéticamente determinado en la formación de cualquiera de las cadenas de globina. La palabra talasemia deriva del griego talasa, que significa mar y hemia relacionada con anemia, esto es: anemia del mar.<sup>26,32,40,43</sup> En su reporte original circunscrita a la zona bañada por el mar Mediterráneo, de allí que originalmente se le llamó anemia mediterránea. Con el paso del tiempo y debido a las migraciones poblacionales, se ha extendido por el mundo y es con seguridad la patología más frecuente en la población mundial dentro de lo que constituye en general hemoglobinas anormales. En algunas zonas del litoral mediterráneo, subcontinente indio y sudeste asiático se puede encontrar que hasta el 40% de la población tiene genes talasémicos.<sup>34,35</sup> Un 3 a 8 % de norteamericanos de origen italiano o griego y un 0.5 % de norteamericanos de raza negra son portadores de genes talasémicos. Debido al entrecruzamiento genético podemos observar desde el punto de vista clínico tres tipos de talasemias: mayor u homocigota, intermedia y menor, que es la más frecuente anomalía de hemoglobina que existe a nivel mundial,<sup>54,55,56,57</sup> lamentablemente sub diagnosticada en nuestro medio por la costumbre que existe de dar hierro a todo paciente anémico sin realmente investigar la causa y porque esta alteración genética se confunde con la anemia por deficiencia de hierro. Del tipo mayor no hemos identificado un solo caso y aparentemente no se da todavía en el Perú. Dentro de las intermedias y las menores hemos encontrado varios pacientes, tanto en su forma alfa y beta. Debo mencionar que estas variantes alfa y beta, si bien no tienen mayor diferencia clínica, si la tienen desde el punto de vista antropológico.<sup>36,37</sup> La clásica talasemia beta tendría origen mediterráneo, siendo Italia y Grecia lugares prominentes de esta alteración. Recordemos que en 1775, durante el Virreinato, llegaron italianos de Sicilia y Nápoles al Perú y durante los años 1873 a 1875 la inmigración italiana fue principal entre las europeas a nuestro país, habiendo llegado entre esos años 6990 italianos.<sup>45,58</sup>

Dentro de las alfa talasemias, una de las formas más características encontradas ha sido la llamada hemoglobina H.<sup>33,34</sup> Es una talasemia descrita originalmente en 1955 y que muestra una gran prevalencia en el sureste asiático, en especial Tailandia, siendo rara en nuestro hemisferio. Este tipo de talasemia se considera de la variedad intermedia y cursa con moderada anemia a lo largo de la vida. Casos aislados se han descrito en Jamaica, Curazao, Venezuela, Argentina, Colombia, España,<sup>38</sup> Brasil y Costa Rica. En nuestros once casos de enfermedad por hemoglobina H, en seis de ellos se aprecian características fenotípicas orientales y algunos presentan nombre "españolizado", como León por Li Ong por ejemplo. Interesante precisar que la mayoría de casos de este tipo provenían del Norte, Chepen - Pacasmayo y Piura en especial.<sup>41,42</sup>

La genética de la alfa talasemia es complicada. Hemoglobina H usualmente no es detectada en los padres de los pacientes portadores de esta enfermedad, generalmente uno de ellos presenta valores hematológicos normales mientras que el otro puede mostrarse compatible con rasgo talasémico, sin embargo en ambos se demuestra síntesis defectuosa de cadenas alfa.<sup>39,44</sup> En la casi totalidad de los casos de hemoglobina H descritos en Latinoamérica se puede advertir, a pesar de características fenotípicas negativas, ancestro oriental. Esto nos permite postular que a raíz de la abolición de la esclavitud de los negros en la década de 1850 y basado en lo descrito por Basadre,<sup>45,46</sup> del año 1849 a 1874 debido a la Ley China, llegaron aproximadamente 90,000 chinos para las labores agrícolas en la costa, todos ellos procedentes de la región sur-este de China que incluía, Macao, Hong Kong, Cantón, Amoy y parte de Tailandia, por lo cual la posibilidad que genes talasémicos en general y alfa en particular sean más frecuentes que los considerados hasta la fecha.

Otra variante de talasemia encontrada es la correspondiente a la beta talasemia con Hb fetal alta. La observamos en una paciente adulta proveniente de Piura, nieta de inmigrantes italianos, con anemia crónica moderada y permanente ictericia. Es debida a la combinación de gran variedad de genotipos, producto de la presencia homocigota de alelos de beta talasemia.<sup>47,48,49</sup>

La Persistencia Hereditaria de Hb. Fetal es otra forma de alteración genética de Hb.<sup>51,52</sup> que en algunos casos puede confundirse con la anteriormente descrita. Varias formas de esta anomalía han sido descritas referidas a la distribución pancelular de la Hb. fetal como en las variantes Kenya, Negra<sup>50</sup> y Griega o heterocelular como en las variantes British y Swiss.<sup>53</sup> Nuestros tres casos corresponden a un núcleo familiar asentado en Arequipa y fueron encontrados casualmente al hacer despistaje de Hb. S en miembros de la familia en quienes en algunos de sus integrantes se encontró esa hemoglobina.

La hemoglobina O es una Hb. anormal esporádica. Descrita en dos variantes: la original en Indonesia<sup>59</sup> y otra en Arabia. La encontrada en el Perú parece corresponder a la reportada por Lehman y Baglioni y posteriormente Ramot en una niña árabe.<sup>60</sup> La Hb. O se da por substitución en la cadena beta de un ácido glutámico por lisina en posición 121 y no afectar la cadena alfa como sucede en la forma oriental.<sup>61,62,63</sup> Produce una forma moderada de anemia hemolítica y en combinación con genes talasémicos o Hb S o Hb C anemia severa.<sup>64,65,66</sup> En la migración electroforética se le confunde con la Hb. C pues migran iguales a pH alcalino, error que puede superarse si a todos los casos de probable Hb C también se le hiciera electroforesis en citrato agar a pH ácido.<sup>77</sup> Esta Hb. ha sido encontrada en Yemen, Bulgaria, Egipto, Grecia, Jamaica y USA.<sup>67,68,69</sup> Hay quienes piensan que este particular tipo de Hb. es un marcador ideal para explicar migraciones de Medio Oriente y África hacia Europa y posteriormente al resto del mundo.<sup>70,71,72</sup> Quizá llegó al Perú con inmigrantes africanos y la

hemos encontrado en pacientes originarios del Norte grande- Chepen, Pacasmayo - sitios donde también se encuentra buena cantidad de Hb. S y C.<sup>73,74,75,76,78</sup>

Otra de las hemoglobinas anormales encontradas ha sido la Hb Hofu. Descrita originalmente en Japón<sup>79</sup> en 1968 y reportada por primera vez en América en Venezuela en 1985 por Arends, en una paciente de origen sevillano en quien se asociaba una beta talasemia.<sup>80</sup> En su forma heterocigota no da síntoma alguno, como es el caso de la familia en la que la encontramos, que tenía origen chino con mestizaje italiano.<sup>81,82,83</sup> Probablemente llegó al Perú muchos años antes que el reporte original en Japón. Recordemos que al cortarse el tráfico de culíes en 1874, empieza en Abril de 1899 la inmigración japonesa, llegando 790 japoneses provenientes de las prefecturas de Okinawa, Kumamoto, Hiroshima, Yamaguchi, Fukuoka y Fukushima. En una segunda contratación, entre 1903 y 1923, ingresaron al Perú 18,258 japoneses.<sup>46</sup>

En el Perú existe una gran desinformación sobre este tema. El alto costo que significa realizar tamizaje de hemoglobinas anormales en recién nacidos, aunado a la importante mortalidad perinatal, contribuye a la escasez de diagnósticos de síndromes derivados de hemoglobinas anormales que tenemos, influye en la escasez de diagnósticos de síndromes derivados de hemoglobinas anormales. Tanto en las zonas Norte y Sur del Perú existen poblaciones predominantemente afroperuanas y en una población pluriétnica como la nuestra, sería menester que el Ministerio de Salud, las FFAA y el Seguro Social promuevan programas de este tipo, locales en su inicio, a fin de desarrollar una política de salud preventiva y coherente, con el respectivo consejo genético familiar.

Las anormalidades de hemoglobina descritas en su forma homo u heterocigotas, son todas producto de la inmigración. Hasta el momento no hemos encontrado una hemoglobina anormal típicamente originada en nuestra población indígena. Si ésta existe o no, como en el caso de México o Costa Rica por ejemplo, sólo podría ser demostrado si se realizan los estudios respectivos en zonas específicas de nuestra serranía y se promueve el tamizaje neonatal de hemoglobinas anormales.

Para terminar debo hacer algunos reconocimientos: A mis padres, Félix, Académico Honorario y Yolanda, de quienes aprendí a ser hombre de bien y a quienes les debo todo lo que soy, a mi esposa Chela, con quien he compartido buena parte de mi vida, por su permanente cariño y apoyo, a mis hijos Claudia y Javier y ahora también a mi nieto quien ha llenado de ilusión nuestro hogar.

Merece un agradecimiento especial el Dr. Arturo Vasi Páez por la generosa presentación que ha hecho de mi persona y como colofón no puedo dejar de mencionar a todos los miembros del Servicio de Hematología del Hospital Rebagliati: médicos, laboratoristas, tecnólogos y enfermeras con quien hemos compartido tantas vicisitudes, personas a quienes en algún tiempo enseñé Hematología y de quienes en la actualidad aprendo. A todos ellos muy agradecido, así como a ustedes amigos por su asistencia.

**HEMOGLOBINAS ANORMALES EN EL PERU JULIO 74 -  
MAYO 2001 VARIANTES EN 6,490 MUESTRAS ATENDIDAS**

S/S	35
S/ $\beta$ tal	27
S/C	5
S/O <sub>A</sub>	1
A/S	207
A/C	23
O <sub>A</sub> /O <sub>A</sub>	1
A/O <sub>A</sub>	10
C/O <sub>A</sub>	2
O/ $\beta$ tal	1
PHHbF	1
$\beta$ tal con Hb F $\uparrow$	1
$\alpha$ tal (Hb H)	11
$\beta$ tal intermed	1
$\beta$ tal menor	164
A/F	18
A/Hofu	4

**HAPLOTIPOS (MUTACIONES) DEL GEN BETA S**

Benin	(BEN)	NIGERIA	
Bantú	(CAR)	REPUBLICA	CENTRO
AFRICANA			
Senegal	(SEN)	SENEGAL	
Camerún	(CAM)	CAMERÚN	
Arabia Saudi	(ARABE)		
Asiático	(INDIO O HINDÚ)		

**FORMAS CLINICAS RELACIONADAS CON HAPLOTIPOS BETA S**

SENEGAL	=	BENIGNO
BANTÚ	=	SEVERO
BENIN	=	INTERMEDIO

## Referencias

1. ASTE H, ZAVALA A, NUE H, MERINO C. Diferenciación de hemoglobinas en la población de raza negra de Lima. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1957; Vol XL: 866-71
2. RUIZ O, VILLACORTA M, MÁRQUEZ MC. Estudio de hemoglobinas anormales en una población de raza negra en el Perú. *Sangre* 1990; 35: 263-65
3. CASTILLO JF, ROJAS M, JERÍ A. Alfa Talasemia intermedia. *Acta Med Peruana*. 1975; 4: 280-84
4. JERÍ A, ROJAS M, CASTILLO JF. Enfermedad por hemoglobina H. Estudio de dos familias peruanas. *Sangre* 1976; 21(1): 67-76
5. CASTILLO JF. Estudio electroforético de la hemoglobina en 1000 personas de ancestro chino. III Congreso Nacional de Hematología. Lima, Perú 1980
6. JERÍ A, MARTINE L, QUIROZ G. Mecanismo de la anemia observada en los niños vivos en la selva amazónica del Perú. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1987; 41: 406-408
7. HAZAN E, NAVARRO J, MÁRQUEZ MC, CASTILLO JF. Hemoglobina O Arabia y Hemoglobina H. Reporte de tres familias en el Perú. *Acta Med Hereditaria* 1995; 6(1): 48-55
8. HAZAN E, AGUINAGA MP, LÓPEZ O, NAVARRO J, MURILLO S, MÁRQUEZ MC, TURNER EA, CASTILLO JF. Clinical and Hematological findings in Sickle Cell Syndromes in Perú. Enviado para publicación
9. DACIE JV, LEWIS SM. *Basic Haematological Techniques in: Practical Haematology*. Churchill Livingstone. London 1975: 21-68
10. SÁENZ RENAULD G, MOREIRA PEREIRA J. Laboratorio Hemoglobinopatías. Manual Latinoamericano. Ministerio de Salud. Costa Rica 1980
11. International Committee for Standardization in Hematology. Recommendations of a System for identifying Abnormal Hemoglobins. *Blood* 1978; 52: 1065-67
12. ALTAFULLA M. Origen e incidencia del gen falciforme en la República de Panamá. *Rev Med Panamá* 1981; 6(3): 233-39
13. ARENDS T, SALAZAR R, ANCHUSTEGUI M, GARLIN G. Hemoglobins variants in the northeastern region of Venezuela. *Interciencia* 1990; 15(1): 36-41
14. NAOUM PC, ALVAREZ F, BONINI CR, FERRARI F, MOREIRA HW, SAMPAIO ZA, MAZIERO PA, CASTILHO EM. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalencia e distribuição geográfica. *Rev Bras Pat Clin* 1987; 23 (3): 68-79
15. SÁENZ G, ALTAFULLA M, SANCHO G, SALGADO M. Hemoglobinas anormales y Talasemias en Costa Rica, otros países de Centroamérica y Panamá. *Bol Ofic San Panamericana* 1988; 105(2): 101-15
16. SÁENZ RENAULD G. Estado actual de las hemoglobinopatías en Costa Rica. *Sangre* 1985; 30 (2): 168-80
17. ABREU M, PEÑALVER JA. Hemoglobinopatías S en la Argentina. *Medicina (Bs. Aires)* 1992; 52 (4): 341-46
18. DEL BUSTO DUTHURBURU, JA. Breve historia de los negros del Perú. Fondo Editorial del Congreso del Perú. Lima, 2001
19. TAMAYO HJ. Nuevo Compendio de Historia del Perú. 3ra ed. Editorial Osiris. Lima, 1987
20. ASTE H. Falciformismo de los hematíes –Altura-Infarto del bazo. *Rev San Militar del Perú* 1961; 31: 94-97
21. FRISANCHO PINEDA D, FRISANCHO VELARDE O. Tratado de Medicina de Altura. Editorial Universitaria, Puno, 1993: 189-208
22. LANE PA, GITHENS JH. Splenic syndromes at mountain altitudes in sickle cell trait. *JAMA* 1985; 253: 2251-53
23. GREEN RL, HAUNSTMANN RG, SERGEANT GR. The sickle cell and altitude. *Br Med J* 1971; 2: 593-96
24. PEASE F. Perú Hombre e Historia. Entre el siglo XVI y el XVII. Vol II Edubanco. Lima 1992: 297
25. SÁENZ RENAULD G, CHAVES M, RODRÍGUEZ W, SÁNCHEZ G, BARRANTES A, BARRENECHEA M, MONTERO A, QUINTANA E. Frecuencia de la Beta Talasemia y otras hemoglobinopatías en población costarricense de raza negra. *Rev Costarric Cienc Med* 1990; 11(1): 3-11
26. NAOUM PC. Hemoglobinopatías e talasemias. Sarvier, São Paulo, 1997
27. MEDINA J, ZÁRATE E. La mortalidad infantil en Perú: 1980-1993 en Medicina Salud y Sociedad. Ministerio de Salud, 1994; año 7. N° 27: 9-15
28. RAMSAY M, JENKINS T. Globin gene-associated RFLPs in Southern African Peoples. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 1132-44
29. POWARS D. Sickle cell disease in non-black persons. *JAMA* 1994; 271 (23): 1885

30. POWARS D, CHAN L, SCHROEDER WA.  $\beta^s$  gene cluster haplotypes in sickle cell anemia: Clinical implications. *Am J Ped Hem/Onc* 1990; 12 (3): 367-74
31. SÁENZ RENAULD G. Hemoglobinopathies in Caribbean basin countries. *Rev bio trop* 1988; 36 (2B): 361-72
32. RIGAS DA, KOLER RD, OSGOOD E. New hemoglobin possessing a higher electrophoretic mobility than normal adult hemoglobin. *Science* 1955; 121: 372-75
33. RIGAS DA, KOLER RD, OSGOOD E. Hemoglobin H, clinical laboratory and genetic studies of a family with a previously undescribed hemoglobin. *J Lab Med* 1956; 47: 51-55
34. WASI P, NA-NAKORN S, SVINDUMRONG A. Hemoglobin H disease in Thailand: A genetic study. *Nature* 1964; 204: 907-10
35. WASI P, NA-NAKORN S, POOTRAKUL S, SOOKANEK M, DSTHASONGCHAN P, PORNPATKUL M, PANICH V. Alpha and Beta thalassemia in Thailand. *Ann NY Acad Sci* 1969; 165: 60-64
36. ECHEVARRIA A, MARTINEZ A, MOLINA C, ZAPATA C. Talasemias en Colombia. *Antioq Med* 1971; 24: 47-51
37. PEÑALVER JA, ABREU MS. Variantes de Hemoglobinopatías observadas en nuestro medio. *Sangre* 1973; 18: 111-15
38. ROZMAN C. Hemoglobina H (forma de alfa talasemia) en una familia española. *Rev Clin Esp* 1966; 103: 373-377
39. RIBEIRO VS, ARAUJO JT. Hemoglobina H: Identificação laboratorial. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1992; 47: 176-79
40. WEATHERALL DJ. The Thalassemsias. *Sem Hemat* 1967; 4: 72-86
41. YUET WK, SCHWARTZ E, NATHAN D. Globin chain synthesis in the alpha thalassemia syndromes. *J Clin Inv* 1968; 47: 2515-19
42. HUEHNS ER, FLYNN FV, BEUTJER E, SHOOTER EM. The occurrence of hemoglobin Barts in conjunction with hemoglobin H. *Brit J Haematol* 1960; 69: 342-388
43. WEATHERALL DJ, CLEGG JB. The thalassemia syndromes. 2<sup>nd</sup> Edit Blackwell Scientific Pub, Oxford, 1981
44. FESSAS P, YATAGHANAS X. Intraerythroblastic instability of hemoglobin 4 (H). *Blood* 1968; 31: 323-26
45. BASADRE J. Historia de la República del Perú. Tomo V 5ta ed. Ed Historia. Lima, 1961: 2074-80
46. TRAZEGNIES F. En el país de las colinas de arena. Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica, Lima 1964
47. MANN JR.  $\delta$  Thalassemia in a chinese family. *Br J Haematol* 1972; 23: 393-96
48. HUISMAN THJ. Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *N Eng J Med* 1971; 285: 711-15
49. ROCHETTE J, CRAIG JE. Fetal hemoglobin levels in adults. *Blood Rev* 1994; 8 (4): 213-24
50. CHARACHE S. The Negro variety of Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin is a mild form of thalassemia. *Br J Haematol* 1976; 34: 527-31
51. SHEPARD MK. Semiquantitative estimation of the distribution of fetal hemoglobin in red cell population. *Johns Hopkins Med* 1962; 110: 29-32
52. CHARACHE S, CONLEY CL. Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Ann NY Acad Sci* 1969; 165: 37-42
53. PAWLAK AL, KOZLOWSKA F. Swiss type hereditary persistence of fetal hemoglobin in a case of acquired hemolytic anemia. *Acta Hematol (Basel)* 1979; 43: 184-188
54. IBARRA B, GAMBOA F, MORA E, SÁNCHEZ J, CASTRO F, VASQUEZ VILLEGAS V, CANTÚ JM. Identificación de dos genes distintos de Talasemia  $\beta$  en una familia mexicana. *Rev Inv Clin* 1984; 36 (4): 357-59
55. SÁENZ G, CHAVES M, QUINTANA E, JIMÉNEZ J, MONTERO A. Cuadros de Beta talasemia intermedia: conceptos generales y experiencia nacional. *Rev Costarric. Cienc Med* 1986; 7 (2): 183-87
56. SÁENZ G, SÁNCHEZ G, CHAVES M, BARRANTES A, CASTILLO M, QUESADA O, RODRÍGUEZ W, JIMÉNEZ J, MONTERO A. Síndrome de Beta Talasemia menor o heterocigota III: hallazgos en 130 casos. *Rev Costarric Cienc Med* 1988; 9 (1): 1-6
57. MORALES PERALTA E, GRANDA H. Frecuencia de beta-talasemia en pacientes atendidos en el Hospital Hermanos Almejeiras. *Rev Cuba Med* 1992; 31 (2): 108-12
58. BONFIGLIO G. Introducción al estudio de la inmigración europea en el Perú. 1er Seminario sobre poblaciones inmigrantes. Concytec, Lima 1986
59. LIE-INJO LUAN ENG AND SADONO. Hemoglobin O (Buginese X) in Sulawesi. *Brit Med* 1958; 1: 461-62
60. RAMOT B, FISCHER S, REMEZ D, SCHNEERSON R, KAHANE D, AGER J. Hemoglobin O in an Arab family: sickle cell Hb O trait. *Brit Med J* 1960; 2: 1262-64
61. BAGLIONI C, LEHMAN H. Chemical Heterogeneity of Hemoglobin O. *Nature* 1962; 196: 229-32

62. TCHOLAKOV B, KANCEV KN. New cases of Hemoglobinopathy O Arab in the District of Burgas. *Vatr bul* 1974; 13: 51-54
63. SCHNEIDER RG, HAGGARD ME, GUSTAVSON LP, BRIMHALL B, JONES RT. Genetic hemoglobin abnormalities in about 9,000 blacks and 7,000 white newborns; Haemoglobin F Dickinson, a new variant. *Brit J Haematol* 1974; 28: 515-24
64. IBRAHIM SA, MUSTAFA D. Sickle cell Haemoglobin O disease in a Sudanese family. *Brit Med J* 1967; 3: 715-17
65. MAEDA K, KINI R, RUCKNAGEL D. Hemoglobin SO Arab and Hemoglobin CO Arab diseases. *Am J Ped Hemat Oncol* 1983; 5: 127-31
66. MILNER P, MILLER C, GREY R, SEAKINS M, DeJONG W, WENT LN. Hemoglobin O Arab in four negro families and its interaction with Hemoglobin S and Hemoglobin C. *N Eng J Med* 1970; 283: 1417-25
67. KANTCHEV NK, TCHOLAKOV B, BAGLIONI C, COLOMBO B. Hemoglobin O Arab in Bulgaria. *Nature* 1965; 205: 187-88
68. KANTCHEV NK, TCHOLAKOV B, CASEY R, LEHMAN H, EL HAZMI M. Twelve families with O Arab in the Burgas District of Bulgaria. Observations on sixteen examples of Hb O Arab –  $\beta^{\circ}$  Thalassemia. *Humangenetik* 1975; 26: 93-97
69. AUDHUY B, NORTH ML, PINGET M, GALACTEROS F, MAYER S, DORNER M. Double heterozygotie Hb O Arab/  $\beta^{+}$  thalassemie dans une famille Algerienne. *Nouv Rev Fr Hematol* 1982; 24: 289-94
70. MORLE F, MORLE L, BAKLOUTI F. The Hb F composition in a Moroccan family with  $\beta^{\circ}$  Thalassemia and Hb O Arab. *Scand J Haematol* 1984; 33: 281-87
71. EL HAZMI M, LEHMAN H. Haemoglobins and Haemoglobinopathies in Arabia. Hb O Arab in Saudi Arabia. *Acta Haemat* 1980; 63: 268-73
72. SHARMA RS, WILLIAMS SL, BAPTIST NG, FISCHER WK, THOMPSON OP. Haemoglobin C and Haemoglobin O Arab – Thalassaemia in families of Greek origin. *Pathology* 1976; 8: 849-93
73. KLINGERSMITH WC, DANISH EH, DOVER GJ, WAGNER HN. Delineation of peripheral bone infarcts in a child with a rare Hemoglobinopathy (S/O Arab) and purpura fulminans: Case report. *Nucl Med* 1976; 17: 1062-64
74. GILMAN P, ABEL A. Acute splenic sequestration in Hemoglobin sickle O/Arab disease. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146: 285-88
75. DAVID J. Hemoglobin S O Arabia disease in a black American. *Am J Med Sci* 1973; 6: 2647-74
76. VELLA F, BEALE D, LEHMAN H. Haemoglobin O Arab in Sudanese. *Nature* 1966; 209: 308-09
77. BARAKAT A, MARENGO-ROWE AJ, GAFFNEY PJ, HUNSTSMAN RG, LEHMAN H. Hemoglobin O Arab in Egypt and Aden: Possible errors resulting from the use of hemoglobins variants as genetic markers in population surveys. *Z Morphol Anthropol* 1967; 59: 100-03
78. ATWATER J, RAGAN J. Hemoglobin O Arab trait in three generations of an American negro family. *Abst 10<sup>th</sup> Cong Int Soc Hematol, Stockholm, 1964*
79. MYAJI T, OHBA Y, YAMAMOTO K, SHIBATA S, IUCHI I, TAKENAKA M. Japanese Hemoglobin variant. *Nature* 1968; 217: 89-90
80. ARENDS T, GARLIN G, GUEVARA JM, AMESTY C, PÉREZ-BANDES O, LORKIN PA, LEHMAN H, CASTILLO O. Hemoglobin Hofu associated with beta thalassemia. *Acta Hematol Basel* 1985; 73 (1): 51-54
81. MARTIN G, VILLEGAS A, CALERO F, PORRES A, ESPINOSA D. Two new families with Hemoglobin Hofu discovered in Spain. *Hematol Pavia* 1988; 73 (2): 115-18
82. OHBA Y, MATSUOKA M, FUYUNO K, NISHIJIMA S, MIYAJI T. Further studies on Hemoglobin Hofu, beta 126 (H4) Val replaced by Glu with special reference to its stability. *Hemoglobin* 1981; 5 (1): 89-95
83. YOKOTA E, SUGIHARA J, KAGIMOTO M, NAITO E, MATSUO T, IMAMURA T, YAMADA H, IMOTO T. Hemoglobin Hofu: beta 126 (H4) valine-glutamic acid observed in a Japanese family. *Hemoglobin* 1984; 8 (6): 627-30

