

Case Report

Microcytic Anemia in Hemoglobin H Disease Concealed with Hemoglobin Hope Trait: A Case Report

Lickhasit Sanglutong¹ and Somchai Insiripong²

¹Medical Resident; ²Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Abstract:

Hemoglobin Hope is one of beta hemoglobinopathies [$\alpha_2\beta_2^{136\text{ gly}\rightarrow\text{asp}}(\text{GGT}\rightarrow\text{GAT})$]. Hb Hope trait or disease has been occasionally reported worldwide and is the third common beta hemoglobinopathy after Hb E and Hb C in Thailand. Herein we report a case of Hb Hope trait in combination with Hb H disease that has never been presented. She was a 17-year-old Thai woman who had been recognized as anemic since young childhood. Five years ago, her blood tests were: Hb 8.5 g/dL, MCV 48.5 fL, reticulocyte 1.42%, serum ferritin 103.7 ng/mL, Hb analysis: Hb A₂A and abnormal Hb later proved to be Hb Hope. She received a diagnosis of Hb Hope trait with unresolved moderately severe microcytic anemia because Hb Hope trait alone should be clinically and laboratory normal. After the parents were tested they were found to have alpha thalassemia-2 genes, both 3.7 and 4.2 kb deletions in the father and a combination of Hb E 24.2%, Hb Hope 74.9% and alpha thalassemia-1 trait, SEA deletion in the mother. The patient was tested again and found to have Hb A₂A, Hb A₂ 3.1%, Hb Hope 22.3%, alpha thalassemia-1 (SEA deletion) and alpha thalassemia-2 (4.2 kb deletion). Therefore, she was definitely diagnosed as Hb H disease co-inherited with Hb Hope trait. The diagnosis of the part of Hb H disease in our patient was delayed for five years because of the disappearance of Hb H or Hb Barts on Hb analyses and the unavailability of the DNA analysis. Moreover, our case showed although Hb Hope in heterozygosity and homozygosity are always clinically and hematologically silent, when co-inherited with Hb H disease, it can produce more severe anemia and more prominent microcytosis, as compared with Hb H disease with or without Hb E trait.

Keywords : ● Microcytic anemia ● Hemoglobin Hope trait ● Hemoglobin H disease

J Hematol Transfus Med 2018;28:65-9.

Received 4 August 2017 Accepted 14 November 2017

Correspondence should be addressed to Somchai Insiripong, MD., Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000 THAILAND

รายงานผู้ป่วย

โลหิตจางเม็ดเลือดแดงเล็กจากโรค ฮีโมโกลบิน เอช ที่ซ่อนอยู่ในผู้ที่ เป็น ฮีโมโกลบิน โฮป แผลง: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ลิขสิทธิ์ แสงอุทัย และ สมชาย อินทศิริพงษ์²

¹แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ²กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏ

บทคัดย่อ

ฮีโมโกลบิน โฮป (hemoglobin Hope) เป็น ฮีโมโกลบิน สายเบต้าที่ผิดปกติชนิดหนึ่ง [$\alpha\beta_2^{136\text{ gly}\rightarrow\text{asp}}(\text{GGT}\rightarrow\text{GAT})$] ฮีโมโกลบิน โฮป ทั้งแบบแผลง หรือ แบบเป็นโรค มีรายงานประปรายทั่วโลก และ ในประเทศไทยพบบ่อยเป็นลำดับที่สามในหมู่ฮีโมโกลบินผิดปกติ สายเบต้า รองจาก ฮีโมโกลบิน อี และ ฮีโมโกลบิน ซี แต่ในรายงานฉบับนี้เป็นผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบิน โฮป แผลง ร่วมกับโรคฮีโมโกลบิน เอช ซึ่งยังไม่มีรายงานมาก่อน ผู้ป่วยเป็นหญิงไทย อายุ 17 ปี มีอาการซีดมาตั้งแต่วัยเด็กเล็ก เมื่อ 5 ปีก่อน ตรวจเลือดพบว่า Hb 8.5 กรัม/ดล., MCV 48.5 เฟมโตลิตร, reticulocyte 1.42%, serum ferritin 103.7 นาโนกรัม/มล, Hb analysis: Hb A₂ และมี abnormal Hb ซึ่งต่อมากมีการตรวจยืนยันว่าเป็นฮีโมโกลบิน โฮป ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นฮีโมโกลบิน โฮป แผลง ร่วมกับภาวะโลหิตจางปานกลางชนิดเม็ดเลือดแดงเล็กที่ยังไม่ทราบสาเหตุ เพราะลำพัง ฮีโมโกลบิน โฮป แผลงอย่างเดียวก็ควรปกติทั้งอาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เมื่อตรวจเลือดติดตามตรวจพบว่ามี alpha thalassemia-2 ทั้งชนิด 3.7 และ 4.2 kb deletions ส่วนมารดาที่มีฮีโมโกลบิน อี ร้อยละ 24.2, ฮีโมโกลบิน โฮป ร้อยละ 74.9 และ alpha thalassemia-1 แบบ SEA deletion แผลงร่วมกัน ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจเลือดซ้ำ ก็พบว่ามี Hb A₂, Hb A₂ 3.1%, Hb Hope 22.3%, alpha thalassemia-1 (SEA deletion) และ alpha thalassemia-2 (4.2 kb deletion) ร่วมกัน จึงให้การวินิจฉัยเป็นที่แน่นอนว่าเป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ร่วมกับภาวะฮีโมโกลบิน โฮป แผลง การที่ส่วนของโรคฮีโมโกลบิน เอชได้รับการวินิจฉัยล่าช้าเป็นเวลา 5 ปี ก็เพราะในการวิเคราะห์แยกชนิดของ ฮีโมโกลบิน ไม่พบฮีโมโกลบิน เอช หรือ ฮีโมโกลบิน บาร์ท (Hb Barts) เลยทั้งสองครั้ง และการตรวจวิเคราะห์ DNA สมัยนั้นยังไม่ได้สะดวก ผู้ป่วยของเราได้แสดงให้เห็นว่า แม้ว่าผู้ที่มีฮีโมโกลบิน โฮป ทั้งแบบแผลงหรือแบบเป็นโรค มักไม่มีความผิดปกติทั้งอาการทางคลินิก หรือ ทางโลหิตก็ตาม แต่เมื่อพบร่วมกับโรคฮีโมโกลบิน เอช แล้วก็สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการโลหิตจางรุนแรงกว่า ขนาดเม็ดเลือดแดงเล็กกว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคฮีโมโกลบิน เอช ไม่ว่าจะมียูฮีโมโกลบิน อี แผลงร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม

คำสำคัญ : ● Microcytic anemia ● Hemoglobin Hope trait ● Hemoglobin H disease

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2561;28:65-9.

Introduction

Hemoglobin Hope results from a combination of two alpha globin chains and two abnormal beta globin chains of which glycine at the 136th position of the amino acid polypeptide is substituted by aspartic acid [$\alpha_2\beta_2^{136\text{gly}\rightarrow\text{asp}}$ (GGT $\rightarrow$ GAT)]. Its presence can be identified by Hb analysis and high performance liquid chromatography method¹ and is mildly unstable exhibiting reduced oxygen affinity. After hemoglobin E and Hb C, Hb Hope is the third common beta hemoglobinopathy in Thailand². It also has been occasionally found in various ethnic groups such as African-Americans, Japanese, Laotian, Cuban, Mauritanian and Spanish families³. Concerning the heterozygous form, Hb Hope traits always appear clinically and are hematologically silent^{4,5}. i.e., Hb 12.1 $\pm$ 1.4 g/dL, MCV 87.5 $\pm$ 5.4 fL, MCH 29.4 $\pm$ 2.5 pg⁶. The percentage of Hb Hope is 40.1-44.8%⁷, whereas among adult males with homozygous, Hb Hope also clinically appears unremarkable, i.e., Hb 12.3 g/dL, MCV 92.5 fL, MCH 29.3 pg, and the percentage of Hb Hope is 93.6%⁸. Herein, we report a case of a young Thai woman who initially received a diagnosis of heterozygous Hb Hope with moderate microcytic anemia for which an appropriate diagnosis was delayed five years.

Case Report

A 17-year-old Thai woman was referred to hematologists because of chronic anemia for many years. Five years ago, her physical examination was unremarkable except for frank anemia. The blood tests were: Hb 8.5 g/dL, Hct 25.9%, RBC $5.34 \times 10^6/\text{mm}^3$, MCV 48.5 fL, MCH 15.9, MCHC 32.8 g/dL, RDW 23.4%, reticulocyte 1.42%, and serum ferritin 103.7 ng/mL. Hb analysis using the capillary zone electrophoresis (CZE) method revealed A₂A and abnormal Hb that was later proved by PCR method to be Hb Hope. Hb Hope trait was diagnosed as moderately severe microcytic anemia, without iron deficiency anemia. Then she was treated with folic acid, but her Hb concentration never improved. Further, sophisticated investigations to definitely diag-

nose thalassemia/hemoglobinopathy were unavailable at that time.

After the proband and her parents were requested for meticulous thalassemia investigations at Khon Kaen University, the father was found to have Hb A₂A, HbA₂ 2.6%, negative for alpha thalassemia-1 but positive for alpha thalassemia-2 genes, both 3.7 and 4.2 kb deletions. Moreover, the mother had Hb E 24.2% and abnormal Hb 74.9% later proved to be Hb Hope, positive for alpha thalassemia-1 heterozygosity, SEA deletion but negative for alpha thalassemia-2 both 3.7 and 4.2 deletions.

The proband was repeatedly investigated and found to have Hb A₂A, HbA₂ 3.1%, abnormal Hb 22.3%, positive for alpha thalassemia-1 (SEA deletion), positive for alpha thalassemia-2 (4.2 kb deletion), positive for Hb Hope and negative for Hb Constant Spring and Hb Pakse.

Her definite diagnosis was Hb H disease co-inherited with Hb Hope trait. She had moderate pallor, no thalassemic facies, no jaundice and no hepatosplenomegaly on physical examination. Her final blood tests included Hb 7.8 g/dL, Hct 25.8%, RBC $4.87 \times 10^9/\text{L}$, WBC $5.43 \times 10^9/\text{L}$, platelet $481 \times 10^9/\text{L}$, MCV 51.8 fL, MCH 15.7 pg, MCHC 30.2 g/dL, RDW 23.5%. Her blood smear is shown in Figure 1. In addition to folic acid, she was treated with occasional blood transfusion.

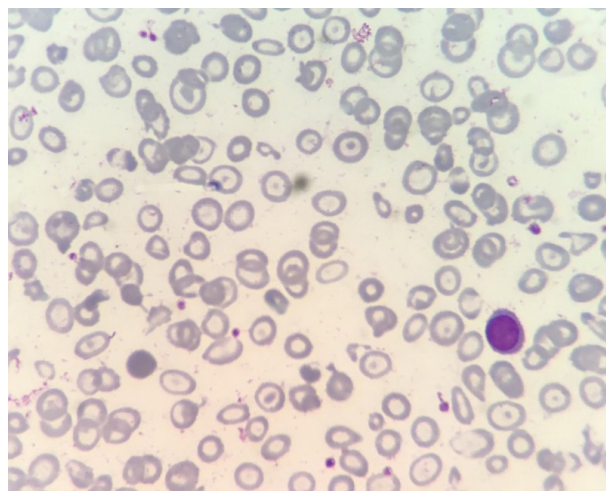


Figure 1 A picture of the peripheral smear showing moderate microcytosis, hypochromia and mild anisocytosis, a few bizarre shaped red blood cells and a few target cells during the steady state

Discussion

The Hb H disease revealed along with the Hb Hope trait in our case was immediately suspected after her parents were found to have alpha thalassemia-1 genes, SEA deletion in one and alpha thalassemia-2 genes and 3.7 and 4.2 kb deletions in the other. Finally she was proved to truly have the combination of SEA and 4.2 kb deletions; therefore, the diagnosis of Hb H disease⁹ co-inherited with Hb Hope trait, a new triple heterozygosity that has never been reported to date, was definitely established.

In Hb H disease, a clinically significant alpha thalassemia, results from the co-inheritance of alpha thalassemia-1 and alpha thalassemia-2 genes. The main clinical presentations include a moderate degree of microcytic anemia, Hb 7.0-12.9 g/dL for males and 7.0-11.4 g/dL for females and MCV 51-73 fL¹⁰. When co-inherited with the Hb E (alpha beta₂^{26glu→lys}) trait, the patients generally have Hb 9.1 ± 1.1 g/dL, MCV 60 ± 3 fL, MCH 17 ± 2 pg. Moreover, Hb analysis consists of Hb AE Barts, Hb E 13.0 ± 2.1%, Hb Barts 2.2 ± 1.8%, while Hb H could not be found¹¹. Hb Hope results from only one amino acid substitution in the beta globin chain like Hb E. However, co-inheritance with Hb H disease, as in our case, exhibits more severe anemia, Hb 7.8 g/dL, more prominent microcytosis, MCV 51.8 fL, more profound hypochromia, MCH 15.7 pg, a greater percentage of abnormal Hb, Hb Hope 22.3%, but without Hb H and no Hb Barts detected. The diagnosis regarding Hb H disease was delayed for five years because of the absence of Hb H or Barts on two occasions of Hb analyses. However it could finally be detected only when the PCR method to detect the alpha thalassemia-1 and -2 genes as well as other DNA analyses became practically available. This is because moderate anemia with frank microcytosis¹² has never been accepted to be related to the Hb Hope heterozygosity itself⁷.

One Thai female with Hb H disease co-inherited with Hb Hope disease was reported to have Hb 5.7 g/dL, MCV 62.0 fL, MCH 16.8 pg, Hb H and Hb Barts

8.9%, Hb Hope 78.1% with SEA and 3.7 kb deletions genes⁸. She was compared with patients presenting Hb H disease with Hb E disease who had Hb 7.5 ± 0.8 g/dL, MCV 60 ± 2 fL, Hb E 81 ± 1.5%, Hb Barts 4.2 ± 1.1%, Hb F 6.4 ± 1.2%¹³. Hb Hope disease can cause patients with Hb H disease to present more severe anemia and more prominent microcytosis than Hb E disease. To compare her with our case, she presented more severe anemia but less prominent MCV.

Apparently, the Hb Hope trait and Hb Hope disease co-inherited with Hb H disease could cause more severe anemia and more prominent microcytosis than either Hb H disease alone⁹ or Hb Hb H disease co-inherited with E trait or Hb E disease¹³.

Conclusion

A 17-year-old Thai woman had long term moderate microcytic anemia due to Hb H disease with the Hb Hope trait. Only Hb Hope and Hb A, and no Hb H, no Barts were found concerning Hb analyses. This definite diagnosis solely depends on the demonstration of alpha thalassemia-1 and alpha thalassemia-2 genes in patient with Hb Hope trait who has had unresolved moderate microcytic anemia for many years.

Acknowledgement

We would like to express our gratitude to Assoc. Prof. Dr. Supan Fucharoen and his colleagues for the advanced and sophisticated laboratory tests for thalassemias/hemoglobinopathies.

References

1. อาริรัตน์ ขอไชย สิริภากร แสงกิจพร สวัสดิ์ ดั่งเรือง ชลลดา ยอดทัฬห อัจฉราพร คำบัว อภิชาติ โชตชูศรี และ คณะ. คุณสมบัติของฮีโมโกลบินผิดปกติจากการตรวจวิเคราะห์ชนิดและปริมาณฮีโมโกลบิน. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2556; 22: 1042-51.
2. สุพรรณ พุเจริญ, กุลนา พุเจริญ. ฮีโมโกลบินผิดปกติในประเทศไทย: ข้อมูลศูนย์รับการส่งต่อที่มหาวิทยาลัยขอนแก่นถึงปี 2558. วารสารเทคนิคการแพทย์และกายภาพบำบัด. 2558;27:225-39.
3. Beneitez D, Carrera A, Duran-Suarez JR, Paz V, Leon A, Garcia Talavera J. Heterozygous Hb Hope [beta136 (Gly→Asp)] in association with heterozygous beta⁰-thalassemia with apparent homozygous expression, in a Spanish patient. Hemoglobin. 2006;30:45-9.

4. Steinberg MH, Adams JG, Thigpen JT, Morrison FS, Dreiling BS. Hemoglobin Hope (alpha2 beta2 136-gly-asp) – S disease: clinical and hematological studies. *J Lab Clin Med.* 1974;84:632-42.
5. Panyasai S, Sukunthamala K, Jaiping K, Wongwiwatthanakit S, Singboottra P, Pornprasert S. Interference of hemoglobin Hope on beta thalassemia diagnosis by the capillary electrophoresis method. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:14-8.
6. เทียมจันทร์ เกี่ยวการค้า. ความชุกและปัญหาของชนิดฮีโมโกลบินผิดปกติในกลุ่มประชากรของจังหวัดลำปาง. วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2557; 47:153-61.
7. Minnich V, Hill RJ, Khurt PD, Anderson ME. Hemoglobin Hope: a beta chain variant. *Blood.* 1965;25:830-8.
8. Sura T, Busabaratana M, Youngcharoen S, Wisedpanichkij R, Viprasakit V, Trachoo O. Haemoglobin Hope in a northern Thai family: first identification of homozygous haemoglobin Hope associated with haemoglobin H disease. *Eur J Haematol.* 2007; 79:251-4.
9. Fucharoen S, Viprasakit V. Hemoglobin H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:26-34. Doi: 10.1182/asheducation-2009.1.26.
10. Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood.* 2003;101:91-800.
11. Vichinsky E. Hemoglobin E syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;2007:79-83.
12. Van Vranken M. Evaluation of microcytosis. *Am Fam Physician.* 2010;82:1117-22.
13. Fucharoen S, Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(8):a011734. Doi: 10.1101/cshperspect a011734.

