

V. ANOMALIAS ESTRUCTURALES DE LOS ERITROCITOS

DR. LUIS SÁNCHEZ MEDAL

EXISTE UN BUEN número de padecimientos que tienen en común depender de alteraciones metabólicas, ser hereditarios y producir deformaciones del eritrocito. En la mayoría de ellos estas últimas son permanentes, pero en algunos, la deformación sólo se produce en ciertas condiciones (en el heterocigote para la hemoglobina S y en los sujetos con deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, es necesario, *in vitro*, someter la sangre a la acción de ciertas sustancias a fin de evidenciar la anomalía morfológica). Además, también existen padecimientos de naturaleza genética que, al igual que los anteriores, se manifiestan por anomalías estructurales del eritrocito pero en los cuales aún no se ha demostrado su probable naturaleza metabólica.

Características clínicas. Todos los padecimientos anteriores tienen una característica clínica común, la de manifestarse por anemia hemolítica de naturaleza intracorpúscular, explicable por la supervivencia anormalmente corta de los eritrocitos anormales, evidenciada claramente por medio de los estudios de supervivencia de los glóbulos rojos.

Cada una de estas enfermedades tiene características clínicas propias, morfológicas y metabólicas, que las individualizan. Desde el punto de vista clínico, es aparente su diferente distribución racial y/o geográfica. Algunas de ellas preferentemente se observan entre individuos caucásicos (esferocitosis hereditaria); otras, por lo contrario, son casi exclusivas de los negros (siclemia o anemia africana); mientras que otras más (talasemia o anemia mediterránea y la mayoría de las hemoglobinopatías) están circunscritas a ciertas áreas geo-

gráficas más o menos extensas. Así, por ejemplo, la hemoglobinopatía E está limitada a Siam, Burma y el Norte de Malaya.

El que el proceso hemolítico se presente sólo como consecuencia de la ingestión de ciertos medicamentos, alimentos o sustancias, es otro hecho clínico distintivo de uno de estos padecimientos (el debido a la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa).

Un tercer dato clínico digno de mención lo constituyen las crisis dolorosas abdominales y los dolores articulares característicos de la hemoglobinopatía S o anemia africana.

CUADRO 1

<i>Nombre</i>	<i>Dosis general</i>	<i>Def. del constante</i>	<i>G. R. inducida</i>	<i>Trastorno metabólico</i>
Esferecitosis hereditaria	1-2	+		Comprobado
Talasemia	1-2	+		Comprobado
Anemia africana	1 2	+	++ ++	Comprobado
Otras hemoglobinopatías (C. D. E., etc.)	1 2	+		Comprobado
"Favismo" (deficiencia en la enzima D. G.—6—F.)	1-2		++	Comprobado
Anemias hemolíticas familiares no esferecíticas	1-2	+		Comprobado en algunos
Ovalocitosis	1-2	+		Probable
Acantocitosis	2	+		Probable

Alteraciones morfológicas del glóbulo rojo. Las diferencias en la alteración morfológica del glóbulo rojo son más claras. Inicialmente su reconocimiento constituyó la base de la clasificación nosológica de estas enfermedades, y todavía en la actualidad conserva un valor diagnóstico primordial. Así la presencia de microsferocitos, de eritrocitos en hoz, de eliptocitos y de acantocitos permitieron identificar a la esferecitosis hereditaria, la anemia africana o hemoglobinopatía S, la eliptocitosis y la acantocitosis, y aún se utilizan para hacer el diagnóstico respectivo.

Algunas de estas anomalías pueden considerarse casi como patognomónicas, mientras que otras, particularmente la esferocitosis, no son exclusivas del padecimiento genético que caracterizan. Otras alteraciones globulares tienen un valor diagnóstico más limitado aún. Tal es el caso de los eritrocitos en blanco de tiro, los cuales si bien se encuentran siempre en la sangre de enfermos con talasemia, también se les observa en la de aquellos con otras variedades de hemoglobinopatías y aun con procesos patológicos muy diversos.

Defectos metabólicos. Las diferencias en el tipo de alteración metabólica son, sin duda, los de mayor trascendencia. De hecho es sólo la identificación precisa de ésta lo que permite llegar al diagnóstico correcto en algunos de estos padecimientos.

Hasta el momento actual se han identificado 3 grupos diferentes de alteraciones metabólicas, y depende de que la desviación de la normalidad radique en la constitución lipídica del eritrocito, en la carencia o deficiencia en enzimas necesarias para el metabolismo celular o en la estructura de la molécula de hemoglobina.

En relación con las alteraciones en los lípidos, aun cuando se han demostrado diferencias en el contenido en lípidos del eritrocito normal y el de enfermos con talasemia y con esferocitosis hereditaria, ni se ha estudiado suficientemente el problema, ni se han identificado aún patrones característicos de una u otra enfermedad. Sin embargo, dado el papel plástico que probablemente desempeñan los lípidos en el eritrocito, es de suponer que estudios posteriores permitirán reconocerles su importancia en las eritropatías heredometabólicas.

Se conocen mejor las alteraciones metabólicas ligadas a carencia o deficiencia en enzimas, de las que pueden individualizarse tres, siendo la caracterizada por la deficiencia del eritrocito en la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa la más clara de ellas. Esta enzima es necesaria para mantener dentro del eritrocito el equilibrio entre el glutatión oxidado y el reducido, y su deficiencia determina que la cantidad de glutatión reducido disminuya. En la actualidad no se conocen bien aún las funciones que el glutatión reducido desempeña en el metabolismo intraglobular, pero se supone que éstas son múltiples e importantes. Desde luego investigaciones realizadas por numerosos autores, en particular por Beutler, han demostrado la existencia constante del defecto metabólico en los individuos con hipersensibilidad hemolítica a muy numerosas sustancias, tales como primaquina, pamaquina, acetanilida, fenilhidracina, fenacetina, algunas sulfadrogas (sulfamilamida, acetilsulfanilamida, sulfacetamida y sulfatiazoles). Furoadantina (nitrofurantóina), naftalina, vitamina K y frijol fava.

Los otros defectos enzimáticos conocidos están ligados al metabolismo intracelular de la glucosa, el cual se ha comprobado que es anormal tanto en la esferocitosis hereditaria como en algunas anemias hemolíticas familiares no esfe-

rocíticas. En ambas la capacidad de fosforilación de los eritrocitos es inferior a lo normal, probablemente a causa de una deficiencia enzimática.

El tercer grupo de alteraciones metabólicas lo forman las hemoglobinopatías. En ellas el defecto radica en la estructura de la porción proteica de la hemoglobina.

Pauling y colaboradores, en 1949, observaron que la hemoglobina de los sujetos con anemia africana tenía un comportamiento electroforético diferente al de la hemoglobina normal. Basados en esta observación plantearon el concepto de la enfermedad molecular, o sea el de que algunas enfermedades, con todas sus manifestaciones, tuvieran como única causa una alteración, así fuera mínima, en una molécula con función vital importante.

CUADRO 2

ALTERACIONES METABOLICAS EN LAS ERITROPATIAS HEREDITARIAS

EN LOS LÍPIDOS:

- Disminuídos (talasemia),
- Aumentados (esferocitosis hereditaria).

EN LAS ENZIMAS:

- Deficiencia en glucosa-6-fosfato dehidrogenasa = déficit en glutatión reducido ("favismo").
- Deficiencia en ¿enolasa?, ¿fosfofructoquinasa? = déficit en la fosforilación de ciertos ésteres de fosfato (esferocitosis hereditaria).
- ¿.....? = fosforilación defectuosa (algunas anemias hemolíticas familiares no esferocíticas).

EN LA CONSTITUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA:

- Hemoglobinopatías: Anemia africana, talasemia, hemoglobinopatías C, D, E,
..... P, Q.
-

La observación de Pauling y colaboradores constituyó el punto de partida de valiosísimas investigaciones clínicas, fisiológicas, químicas y genéticas llevadas a cabo en los 10 años transcurridos desde entonces.

La anormalidad de la hemoglobina, característica de las hemoglobinopatías, fué inicialmente apreciada por medio de la electroforesis, y pudo ser demostrada en forma evidente por las investigaciones de Ingram, al observar que las hemoglobinas anormales difieren de la normal en la sustitución de uno de los aminoácidos de la globina por otro. Esta variación tan simple aparentemente, basta

para explicar todas las alteraciones propias de la enfermedad, conforme permite ejemplificarlo la anemia africana o drepanocitemia. La hemoglobina característica de esta enfermedad se conoce como hemoglobina S. Ingram, por el método conocido como "finger printing", observó que de los 26 péptidos en que se fracciona la hemoglobina con ese método, 25 son semejantes a sus equivalentes de la hemoglobina normal y que sólo uno de ellos es diferente. El mismo autor, por hidrólisis ácida parcial e identificación de los aminoácidos terminales de los fragmentos, precisó que la única diferencia entre la hemoglobina normal y la S radica en la sustitución de un ácido glutámico por valina en el péptido anormal.

En vista de que la solubilidad de las proteínas depende de la distribución periférica de las cargas positivas y negativas, se puede aceptar que esta sustitución del ácido glutámico por valina es la responsable de la solubilidad anormalmente baja de la hemoglobina S.

La hiposolubilidad de la hemoglobina S se manifiesta particularmente en su estado reducido, e *in vitro* se ha comprobado que una solución de aquélla se gelifica al reducirse la hemoglobina, gelificación que obedece a la formación de partículas llamadas tactoides, cuya forma recuerda a la del eritrocito en hoz. Este, conforme dice Harris, no es sino "un tactoide de hemoglobina levemente cubierto y un tanto distorsionado por la membrana celular".

Hasta aquí ha podido establecerse con facilidad la relación existente entre una anomalía molecular, la sustitución de una molécula de ácido glutámico por otra de valina, y la deformación eritrocitaria característica de la drepanocitemia. De igual manera puede establecerse, a partir de la anomalía morfológica y funcional del glóbulo rojo, la correlación con el cuadro clínico peculiar de la anemia africana.

Aún cuando, por lo menos hasta la actualidad, la caracterización de las hemoglobinas se ha basado fundamentalmente en su comportamiento electroforético, se ha visto que éste frecuentemente no basta para tal finalidad y que es necesario recurrir a otro tipo de investigaciones para la correcta identificación de una variedad de hemoglobina. Tal es el caso de las hemoglobinas S y D; las dos tienen una movilidad semejante y se necesita estudiar la solubilidad del pigmento para poder clasificarlo como S o como D. Más aún, Ingram ha observado que hay 2 variedades de hemoglobina D, claramente diferentes en lo que se refiere a la alteración íntima de la molécula, ya que el péptido anormal es diferente para la $D\alpha$ y la $D\beta$.

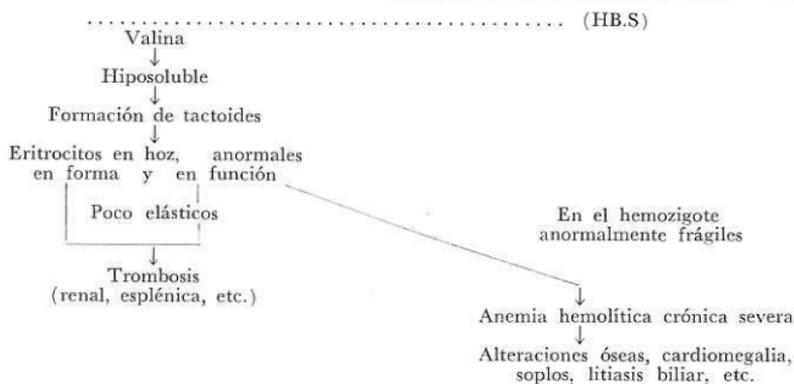
La talasemia, una de las eritropatías heredometabólicas más difundidas en el mundo, es un padecimiento peculiar, el cual, aun cuando habitualmente se estudia dentro de las hemoglobinopatías, en rigor no puede considerarse como una de ellas, en vista de que en la talasemia no se ha demostrado que exista una hemoglobina anormal. Desde el punto de vista químico la enfermedad se carac-

teriza por la persistencia, en el adulto, de cantidades variables de hemoglobina fetal o F. La hemoglobina F forma del 50 al 90% del pigmento eritrocítico en los recién nacidos normales, pero rápidamente desaparece hasta volverse de casi 0% en el adulto. En el adulto con talasemia mayor o *enfermedad de Cooley* persisten valores elevados de hemoglobina F, la que forma del 40 al 100% del pigmento total. La persistencia de la hemoglobina F y la formación deficiente de la hemoglobina normal del adulto o A, constituyen las alteraciones básicas de la talasemia.

Aspectos genéticos. Los genes responsables de estas enfermedades tienen características diferentes, y ejemplifican algunos de los patrones de transmisión hereditaria observables en patología humana.

CUADRO 3

CORRELACION CLINICO-BIOQUIMICA



En la acantocitosis, el gene se comporta como Mendeliano recesivo y por ello dicho padecimiento, de observación muy rara, hasta la fecha, sólo se ha presentado en hijos de matrimonios consanguíneos.

En cambio, la esferocitosis hereditaria se transmite como Mendeliana dominante, de penetración y expresividad variables, lo que explica los aparentes saltos genéticos observados en los estudios genealógicos hechos en familias con esferocitosis hereditaria.

El gene de las hemoglobinopatías se hereda como Mendeliano dominante incompleto de expresividad variable. Lo incompleto de la dominancia se refiere a que aun cuando el heterocigote presenta evidencia bioquímica del gene

anormal, constituída por la presencia de la hemoglobina característica del mismo, esto no tiene trascendencia clínica. Tales sujetos habitualmente son sanos y se designan como portadores de la hemoglobinopatía.

Los padecimientos antes considerados se transmiten por cromosomas autosomales y consecuentemente el sexo del individuo no influye en el fenotipo; en cambio, en la deficiencia en la enzima G-6-F. D. el defecto genético parece estar localizado en los cromosomas sexuales, en vista de que sólo las mujeres muestran grados diferentes de deficiencia, dependiendo de que sean homo o heterocigotes, mientras que los hombres claramente pueden clasificarse en dos grupos: totalmente sanos y claramente enfermos (hemizigotes).

REFERENCIAS

1. Beutler, E.: *The hemolytic effect of primaquine and related compounds: a review.* Blood. 14: 103, 1959.
2. Blackburn, E. K., Jordan, A., y colabs.: *Hereditary elliptocytic hemolytic anemia.* J. Clin. Path. 11: 316, 1958.
3. Cohen, F., Zuelzer, W. W., Neel, J. V., y Robinson, A. R.: *Multiple inherited erythrocyte abnormalities in a negro family: hereditary spherocytosis, sickling and thalassemia.* Blood. 14: 816, 1959.
4. Dacie, J. V.: *The hemolytic anemias.* J. & A. Churchill, Ltd, Londres, 1954.
5. Druetz, G.: *Un nouveau cas d'acanthocytose.* Dismorphie erythrocytaire congenitale avec retinite, troubles nerveaux et stigmates degeneratifs. Rev. d'Hemat. 14: 3, 1959.
6. Gross, R. T., y Marks, P. A.: *An hereditary enzymatic defect in R. B. C.: its relation to certain drug-induced hemolytic anemias.* Ann. N. Y. Ac. Sc. 75: 106, 1958.
7. Harris, J. W.: *Studies on destruction of RBC-8. Molecular orientation in sickle cell hemoglobin solutions.* Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 75: 197, 1950.
8. Ingram, V. M.: *Chemistry of the abnormal human hemoglobins.* Brit. Med. Bull. 15: 27, 1959.
9. Lehmann, H.: *Variations in human hemoglobin synthesis and factors governing their inheritance.* Brit. Med. Bull. 15: 40, 1959.
10. Prankerd, T. A. J.: *Red cell structure and metabolism in hemolytic anemia.* Brit. Med. Bull. 15: 54, 1959.
11. Singek, K.: *Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobins.* Am. J. Med. 18: 633, 1955.
12. White, J. C., & Beaven, G. H.: *Foetal hemoglobin.* Brit. Med. Bull. 15: 33, 1959.