

ESTUDIOS SOBRE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS
HEMATOLÓGICAS HEREDITARIAS EN LA
POBLACION MEXICANA

II. Hemoglobinas anormales en 7 grupos indígenas
y algunos mestizos*

DR. RUBÉN LISKER**

LA MOLÉCULA de hemoglobina está formada por dos partes denominadas heme (protoporfirina ferrosa) y globina (Figura 1). La globina está compuesta a su vez por 4 cadenas de polipéptidos, cada una de las cuales va unida a una molécula

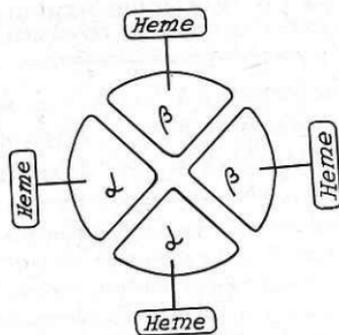


DIAGRAMA DE LA MOLECULA DE HEMOGLOBINA.
LAS CUATRO CADENAS DE POLIPEPTIDOS DE
LA GLOBINA SE DENOMINAN α Y β .

FIGURA 1

de heme. Las cadenas peptídicas tienen una secuencia exacta de aminoácidos, lo que determina muchas de las propiedades fisicoquímicas de la hemoglobina, al

* Trabajo de Sección (Hematología), leído por su autor en la sesión del 18 de julio de 1962.

** Del Departamento de Hematología del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

grado de que cuando se altera dicho orden, se producen cambios en la molécula, los cuales pueden finalmente reflejarse o no en enfermedad. Bajo el término de hemoglobinas anormales se agrupa a todas las variantes hemoglobínicas diferentes de la normal, independientemente de que produzcan o no enfermedad.

A partir de 1949, año en que Linus Pauling¹ mostró por primera vez la existencia de una hemoglobina anormal, se ha multiplicado el número de ellas, reconociéndose en la actualidad cuando menos a 15, distinguibles una de otra por procedimientos de laboratorio relativamente sencillos. Al mismo tiempo se ha descubierto que la hemoglobina del adulto normal tiene 3 fracciones diferentes² denominadas A o adulta a la más abundante, que forma más del 95% del total, y A₂ y F las fracciones menores, que constituyen menos del 3% y menos de 2% respectivamente del total. La hemoglobina F o fetal, sin embargo, constituye alrededor del 90% de la hemoglobina del recién nacido y desaparece progresivamente durante los 2 primeros años de la vida. Las diferencias entre las 3 fracciones normales, se deriva de que la composición de los 4 polipéptidos que integran sus hemoglobinas es distinta; la hemoglobina A está formada por 2 cadenas alfa y dos beta, la F por 2 alfa y 2 gama y la A₂ por 2 alfa y 2 delta. Las fórmulas de estas hemoglobinas se acostumbra escribirlas tal como se ve en el cuadro 1.

CUADRO 1
FORMULAS DE LAS FRACCIONES HEMOGLOBINICAS
PRESENTES EN EL ADULTO NORMAL

HEMOGLOBINA A =	$\begin{matrix} \alpha & \alpha \\ \alpha_2 & \beta_2 \end{matrix}$
HEMOGLOBINA F =	$\begin{matrix} \alpha & \alpha \\ \alpha_2 & \gamma_2 \end{matrix}$
HEMOGLOBINA A ₂ =	$\begin{matrix} \alpha & \alpha \\ \alpha_2 & \delta_2 \end{matrix}$

La formación de las cadenas peptídicas está gobernada por factores genéticos que determinan tanto el tipo de cadena presente, como la secuencia de aminoácidos dentro de cada una de ellas. En la práctica, se observan hemoglobinopatías caracterizadas por sustituciones de cadenas completas, tal como ocurre con la hemoglobina H formada por 4 cadenas beta y la hemoglobina Barts constituida por 4 cadenas gama, o bien, la que es más común, por alteraciones en la secuencia de aminoácidos dentro de una u otra cadena; así por ejemplo, las hemoglobinas S y C tienen alteración en las cadenas beta y la I en las alfa. (En el cuadro 2 se esquematizan las anteriores situaciones.)

Estas alteraciones bioquímicas, que a primera vista pueden parecer intrascendentes, en realidad son capaces de determinar la existencia de enfermedades muy serias que en algunos países afectan a un número considerable de personas.³ El mejor ejemplo lo constituye la hemoglobina S, que en el estado homocigoto

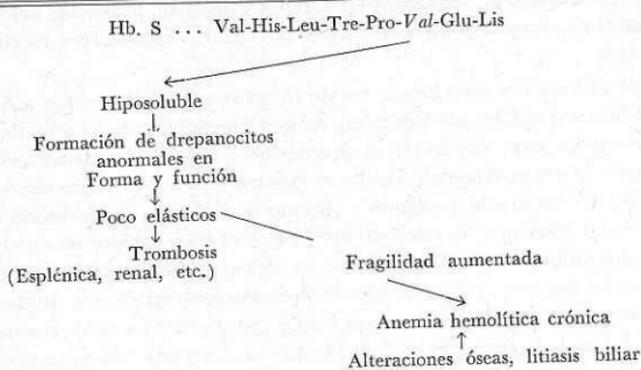
CUADRO 2
EJEMPLOS DE HEMOGLOBINAS ANORMALES

<i>Substitución de cadenas</i>	<i>Alteración en la secuencia de aminoácidos (cadena β)</i>
Hb. H = β_4^A	Bb. A = Val-His-Leu-Tre-Pro-Glu-Glu-Lis
Hb. Barts = γ_4^F	Hb. S = Val-His-Leu-Tre-Pro-Val-Glu-Lis
	Hb. C = Val-His-Leu-Tre-Pro-Lis-Glu-Lis

Val = Valina, His = Histidina, Leu = Leucina, Tre = Treonina, Pro = Prolina, Glu = Acido glutámico, Gli = Glicina, Lis = Lisina

produce la anemia africana o anemia de células falciformes, padecimiento muy difundido y cuyo cuadro clínico se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica crónica, crisis dolorosas en articulaciones y abdomen, litiasis vesicular secundaria al proceso hemolítico y muerte en edades tempranas de la vida. Un intento de correlación clínico-bioquímica de lo que acontece en la anemia africana, se presenta en el cuadro 3, donde se puede apreciar que la anomalía bioquímica

CUADRO 3
CORRELACION BIOQUIMICO-CLINICA DE LA ANEMIA AFRICANA



hace que disminuya la solubilidad de la hemoglobina, y esto a su vez, que los eritrocitos adopten la forma de hoz al disminuir la tensión de oxígeno. Los drepanocitos son, por un lado, más frágiles que lo normal y se destruyen precozmente, explicándose así el proceso hemolítico, y por otro lado, son capaces de obliterar

pequeños vasos sanguíneos produciendo de esta manera trombosis, isquemia y anoxia tisular, probablemente responsables del resto de las manifestaciones clínicas del padecimiento.

En términos generales, las hemoglobinas anormales que producen enfermedad, sólo lo hacen en el estado hemozigo⁴ y el proceso patológico resultante se caracteriza por un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos, de tal manera que las manifestaciones clínicas principales son las propias de las anemias hemolíticas crónicas, de severidad variable y con ciertas particularidades clínicas y de laboratorio que dependen del tipo de hemoglobina presente. El diagnóstico de las hemoglobinopatías debe sospecharse en todo paciente con anemia hemolítica crónica y su comprobación se logra realizando algunos estudios de laboratorio capaces de identificar su existencia.⁵ Dentro de estos estudios, el más útil aunque a veces sea insuficiente, es la electroforesis en papel filtro, ya que las distintas hemoglobinas tienen velocidades de migración electroforética diferentes. Para separar a las que tienen una misma velocidad, se recurre a otros procedimientos, tales como cambiar el pH del buffer, modificar el medio en el que se hace la electroforesis, o determinar su solubilidad o resistencia a las soluciones alcalinas.

La frecuencia real de las hemoglobinas anormales en México no es aún posible de precisar; sin embargo, poseemos alguna información al respecto que a continuación se presenta. Dicha información se deriva de 2 tipos de investigaciones: 1) Estudios de casos aislados vistos en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición;⁶ y 2) Encuestas⁷ realizadas en algunos grupos de indígenas nacionales, así como mestizos, estos últimos asistentes a la consulta externa del hospital arriba mencionado.

En los últimos dos años hemos tenido la oportunidad de atender a 6 pacientes con distintas variedades del síndrome de la hemoglobina S. Cuatro de ellos nos fueron enviados para confirmar el diagnóstico y los dos restantes asistieron en forma espontánea al hospital. De los 6 enfermos, uno era heterocigoto para la hemoglobina S, cuatro homocigotos y el sexto padecía una combinación de hemoglobina S con talasemia, lo cual produce, como es bien sabido, un cuadro clínico y hematológico indistinguible de la anemia africana, diferenciable sólo por medio de un estudio familiar completo. El patrón electroforético de este último enfermo y su árbol genealógico se presentan en las figuras 2 y 3. Cuatro de nuestros enfermos procedían de la costa oriental de México, en las zonas que corresponden a los estados de Veracruz y Tabasco, mientras que el otro era oriundo de Guaymas.

En lo que se refiere a las encuestas, se han estudiado 218 mestizos y 1,043 indígenas pertenecientes a los principales grupos lingüísticos nacionales (Figura 4) residentes en los estados de Yucatán (yucatecos), Chiapas (Tzotzil-Tzeltales), Oaxaca (mixtecos), Puebla (nahoas), Michoacán (tarascos), Chihuahua (tarahumaras) y Sonora (yaquis). En el cuadro 4 se pueden observar los resultados

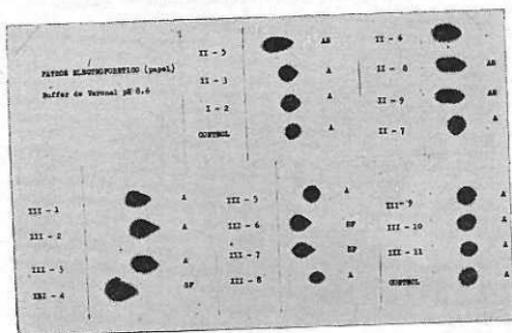


FIG. 2. Patrón electroforético de una familia en que el propositus es doble heterocigoto para la hemoglobina S y la talasemia (propositus 111-4).

ARBOL GENEALÓGICO

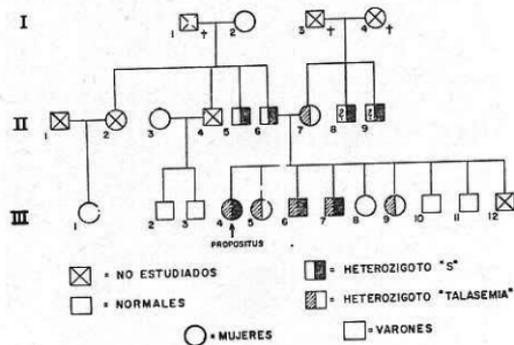


FIG. 3. Arbol genealógico de la enferma doble heterocigota para la hemoglobina S y la talasemia.



FIGURA 4

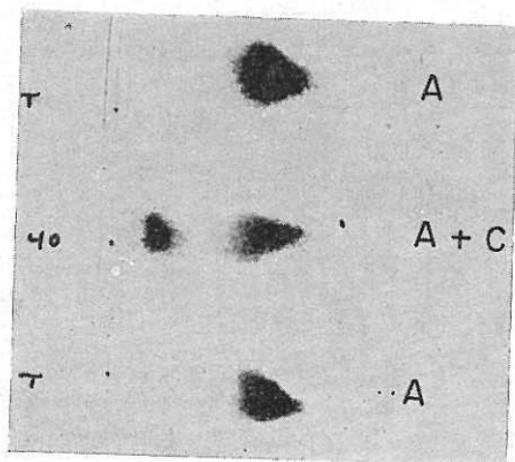


Fig. 5. Patrón electroforético del individuo heterocigoto para la hemoglobina C, encontrado en el grupo

obtenidos. Conviene recalcar que en el grupo de mestizos se encontró un sujeto heterocigoto para la hemoglobina C (Figura 5), y que provenía también del estado de Veracruz, mientras que todos los demás mestizos resultaron normales. En el grupo indígena fue negativa la inducción de drepanocitos y normales las cantidades de hemoglobina fetal, A₂ y la electroforesis en papel, excepto por 2 nahaos

CUADRO 4

RESULTADOS DE LA ENCUESTA SOBRE HEMOGLOBINAS ANORMALES EN VARIOS GRUPOS INDÍGENAS Y MESTIZOS DE DIVERSAS ZONAS

Tronco lingüístico	Subgrupo	Núm.	Hb. F	H _a A ₂	Inducción de drepanocitos	Electroforesis
Macro-Maya	Yucatecos	266	Normal	—	Negativa	Hemoglobina A
	Tzeltal-Tzotzil	163	Normal	—	Negativa	Hemoglobina A
Macro-Mixtec	Mixtecos*	64	Normal	—	Negativa	Hemoglobina A
	Mixtecos**	50	Normal	—	Negativa	Hemoglobina A
Tarasco	Tarascos	133	Normal	—	Negativa	Hemoglobina A
Macro-Nahua	Nahaos	172	Normal	—	Negativa	170 Hb. a 2 Hb. "México"
	Tarahumaras	99	Normal	Normal	Negativa	Hemoglobina A
	Yaquis	96	Normal	Normal	Negativa	Hemoglobina A
Mestizos de diversas zonas		218	Normal	—	Negativa	217 Hb. a 1 Hb. A + Hb. C.

* Mixtecos costeros

** Mixtecos serranos

que mostraron una fracción hemoglobínica rápida (Figura 6), hallazgo de gran interés, puesto que, aparentemente, se trata de una hemoglobina diferente a todas las previamente descritas y que en forma temporal ha recibido el nombre de hemoglobina México.

De los datos señalados, parece lícito suponer que los aborígenes nacionales están prácticamente desprovistos de los genes responsables de las hemoglobinopatías y que en cambio entre los mestizos de ciertas zonas de la república, es probable que exista una frecuencia significativa de las mismas. Esta presunción se basa en el dato histórico⁸ de que durante la conquista llegaron al país numerosos sujetos de raza negra, en quienes es común la existencia de algunas hemoglobinopatías, particularmente la S y la C; y en que todos los sujetos con hemoglobinas S o C vistos por nosotros o por otros investigadores nacionales⁹⁻¹⁰ proceden de la porción central de nuestras costas.

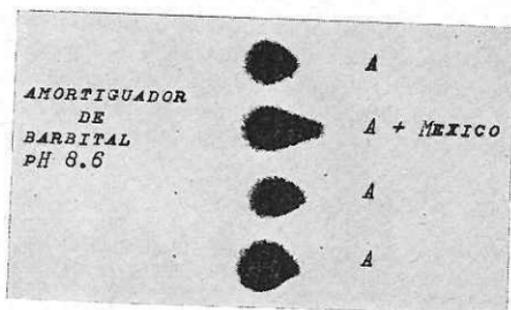


FIG. 6. Patrón electroforético de uno de los indígenas que mostró una fracción hemoglobínica rápida (hede mestizos).

RESUMEN

En este trabajo se presentan los resultados iniciales de una encuesta sobre la frecuencia de hemoglobinas anormales en la población mexicana. Se señala que entre los indígenas es probablemente muy baja, pero sin embargo se describe la existencia de una hemoglobina "rápida" en dos nahoas, que posiblemente represente una hemoglobina diferente a todas las previamente descritas y que en forma provisional recibe el nombre de hemoglobina México. Entre los mestizos se encontró a 6 sujetos con hemoglobina S y 1 con hemoglobina C, todos ellos provenían de las costas de la República, 6 de ellos de la oriental. Esto último indica que es posible que en ciertas zonas de México exista una frecuencia significativa de algunas de las hemoglobinas anormales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pauling, L.; Itano, H.; Singer, S., y Wells, I.: *Sickle-cell anemia, a molecular disease*. Science, 110:534, 1949.
2. Ingram, V.: *Hemoglobin and its abnormalities*, 1a. ed., Springfield, Ill., Ch. C. Thomas, 1961.
3. Lehmann, H.: *Distribution of variations in human haemoglobin synthesis*, en Jonxis, J., y Delafresnaye, J.: *Abnormal Hemoglobin*, 1a. ed., Springfield, Ill., Ch. C. Thomas, 1959, pág. 202.
4. Singer, K.: *Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobins*, Am. J. Med., 18:633, 1955.

5. Jonxis, J., y Huisman, J.: *A laboratory manual of abnormal hemoglobins*, 1a. ed., Springfield, Ill., Ch. C. Thomas, 1958.
6. Lisker, R.; Torre, E.; Loría, A., y Sánchez Medal, L.: *Drepanocitosis en 4 familias mexicanas*, Rev. Invest. Clín., en prensa, 1962.
7. Lisker, R.; Loría, A.; González, J.; Guttman, S., y Ruiz Reyes, G.; *Note préliminaire sur la fréquence des hémoglobines anormales et de la déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase dans la population mexicaine*. Rev. Franc. D'étude. clin. biol, 7:76, 1962.
8. Beals, R., y Hoiger, H.: *An introduction to anthropology*, 2a. ed., Nueva York, The Macmillan Co., 1959, pág. 180.
9. Muñoz, J., y Lavalle, A.: *Un caso de anemia en células de hoz o drepanocitemia*, Bol. Med. Hosp. Infantil, 7:3, 1950.
10. Dorantes, S.; Soto, R., y Biagi, F.: *Un caso de anemia africana con esquizontes de P. Falciparum en sangre periférica*, Bol. Med. Hosp. Infantil, 17:229, 1960.