

SIMPOSIO

LAS ANEMIAS HEMOLITICAS DE NATURALEZA GENETICA EN MEXICO *

I INTRODUCCION

LUIS SÁNCHEZ MEDAL †

Las anemias hemolíticas se caracterizan porque la vida de los eritrocitos es anormalmente corta. Este concepto que en un principio se apoyaba en bases indirectas como el incremento en los productos de degradación de la hemoglobina y el aumento en la producción de eritrocitos, ha recibido desde hace muchos años comprobación directa por los estudios de supervivencia de los glóbulos rojos.

La destrucción temprana de los eritrocitos puede obedecer a causas extrínsecas a ellos, o extracorpúsculares, las que prácticamente siempre son de origen adquirido, o a defectos intrínsecos del eri-

trocito, o intracorpúsculares, que habitualmente son de naturaleza genética. El campo de las anemias hemolíticas de naturaleza hereditaria ha venido ampliándose en el curso de los últimos años con el descubrimiento progresivo de nuevos mecanismos patogénicos y de nuevas entidades nosológicas.

Los avances en las anemias hemolíticas hereditarias se iniciaron con el reconocimiento de que la hemoglobina S de la anemia drepanocítica, tenía una movilidad electroforética anormal.¹ Este hecho abrió un periodo muy productivo de búsqueda de hemoglobinas anormales que condujo al descubrimiento de más de 150 de ellas de las cuales sólo cuatro se acompañan de anemia hemolítica.² Esta área de las anemias hemolíticas hereditarias es

* Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 3 de septiembre de 1975.

† Académico titular. Instituto Nacional de la Nutrición.

la que más atención ha recibido en nuestro país. La información existente sobre el particular es bastante amplia y deriva de varias encuestas realizadas en diversas regiones y en diversos grupos de población.

El descubrimiento de una deficiencia enzimática como causa de anemia hemolítica, pocos años después del de Pauling e Itano, abrió otro campo igualmente extenso de investigación en las anemias hemolíticas hereditarias. El número de defectos enzimáticos capaces de producir anemia hemolítica identificados a la fecha es de 17,³ de los cuales dos son los más frecuentes: el de la G-6-PD y el de la piruvato-quinasa.

Un tercer grupo de anemias hemolíticas hereditarias deriva de anomalías en la constitución de la hemoglobina que afectan su estabilidad al calor sin modificar claramente su comportamiento electroforético. Si bien la existencia de ejemplos de esta variedad de anemias hemolíticas ha sido buscada en México,

no sabemos que se haya llegado a descubrir algún caso y por ello no se harán mayores consideraciones sobre el particular.

De todas las anemias hemolíticas hereditarias, la esferocitosis y la ovalocitosis familiares constituyen las más antiguamente conocidas. La primera es, a la vez, la más frecuente en nuestro país y en las poblaciones caucásicas. Ambas pertenecen al grupo de las anemias hemolíticas debidas a defecto de la membrana eritrocitaria y serán tratadas, en forma más amplia, en el curso de este simposio.

REFERENCIAS

1. Pauling, L.; Itano, H. A.; Singer, J. y Wells, I. C.: *Sickle cell anemia, a molecular disease*. Science. 110:543, 1949.
2. Comings, D. E.: *Sickle cell disease and related disorders*. En: William, W. J. (Ed.). *Hematology*. Nueva York, Mc Graw-Hill Book Co. 1972, p. 413.
3. Valentine, W. N.: *Deficiencies associated with Embden-Meyerhof pathway and other metabolic pathways*. Semin. Hemat. 8:348, 1971.

II ANEMIAS HEMOLITICAS POR DEFECTOS EN LA MEMBRANA

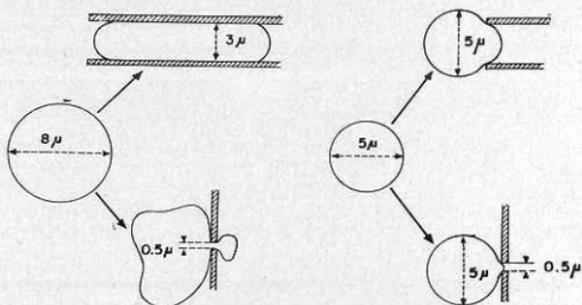
MARÍA SOLEDAD CÓRDOVA *

La membrana del eritrocito normal, tiene marcada flexibilidad y por tanto confiere a la célula una capacidad ilimitada para deformarse; no tolera, en cambio, tensiones mayores de 110 por ciento de su circunscrita área de superficie.¹ Desde el

punto de vista fisiológico es fundamental la flexibilidad del eritrocito, ya que le permite pasar a través de capilares e intersticios menores de tres μ de diámetro con recuperación inmediata de su conformación normal, discoide o bicóncava con siete a ocho μ de diámetro ² (fig. 1). Por la acción de agentes químicos o en diversas condiciones ambientales, el eritrocito

* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

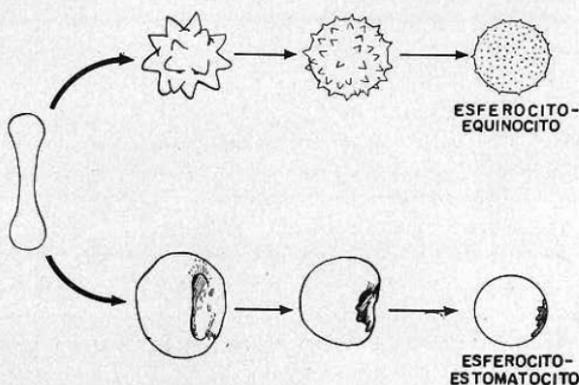
1 Deformación del eritrocito normal y del esferocito en el paso a través de los capilares.²



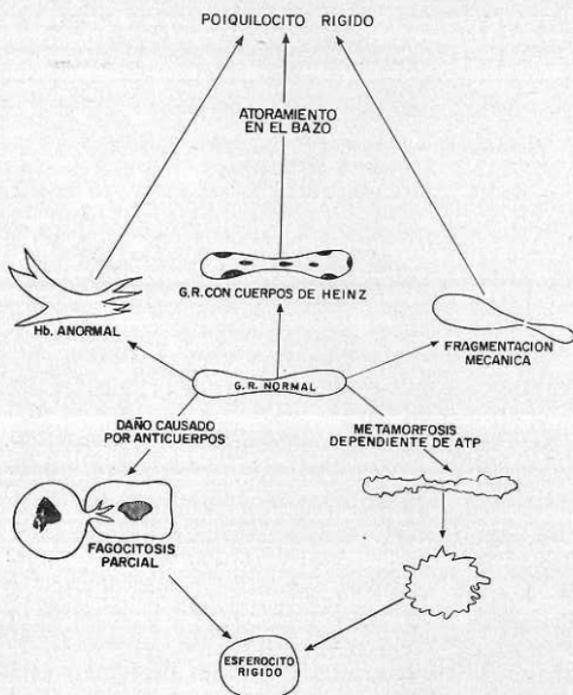
también puede adoptar formas diferentes, de ellas básicamente dos: esferocito-equinocito y esferocito-estomatocito^{3, 4} (fig. 2). Estos cambios normalmente son reversibles cuando no hay modificación de la relación superficie/volumen. Si el efecto del agente agresor es considerable, la célula adquiere apariencia esférica con disminución de su tamaño por reducción en el área de superficie, lo que trae posiblemente, secuelas de perturbaciones significativas en la membrana (pérdida, engrosamiento, pliegues).

La forma bicóncava del eritrocito es el producto de un delicado equilibrio de fuerza electrostática que, por causas intra

o extracelulares, pueden fácilmente alterarse y contribuir a la transformación irreversible de la célula a la forma esférica. Así, la membrana pierde su flexibilidad con la consecuente rigidez y deformación del eritrocito, cuando por una fagocitosis parcial llega a faltar membrana; o durante el proceso de exclusión de los cuerpos de Heinz en el bazo; o en las alteraciones del mecanismo energético que ocasionen deficiencias de ATP, del que se requieren importantes cantidades para prevenir la rigidez de la membrana inducida por iones de Ca. En las drepanocitosis, la presencia de una hemoglobina anormal con disminución de su solubilidad, hace del



2 Transformación del eritrocito normal.²



3 Alteración de la membrana del eritrocito por diversas condiciones.

eritrocito también una célula rígida por un mecanismo diferente (fig. 3).

La deformación normal del eritrocito ha sido considerada uno de los factores que condicionan su supervivencia, *in vivo*, de 100 a 120 días. Existen evidencias de que el paso de los eritrocitos con membrana rígida, a través de la microcirculación y en particular a través del bazo, ocasiona su destrucción prematura y la consecuente aparición de hemólisis.⁵

En la actualidad se sabe que existe una relación estrecha y dinámica entre la membrana y el contenido del eritrocito, que depende básicamente de la actividad metabólica de la célula.⁶ No es razonable por tanto, pretender una separación total

entre los defectos "primarios" de la membrana, de las anomalías por defectos en la estructura y síntesis de la hemoglobina o por deficiencias enzimáticas. Sin embargo, para fines prácticos, a los procesos hemolíticos con alteración primaria de la membrana del eritrocito, se les considera como un grupo aparte de aquellos en que la membrana sufre cambios irreversibles por trastornos dentro o fuera de la célula.

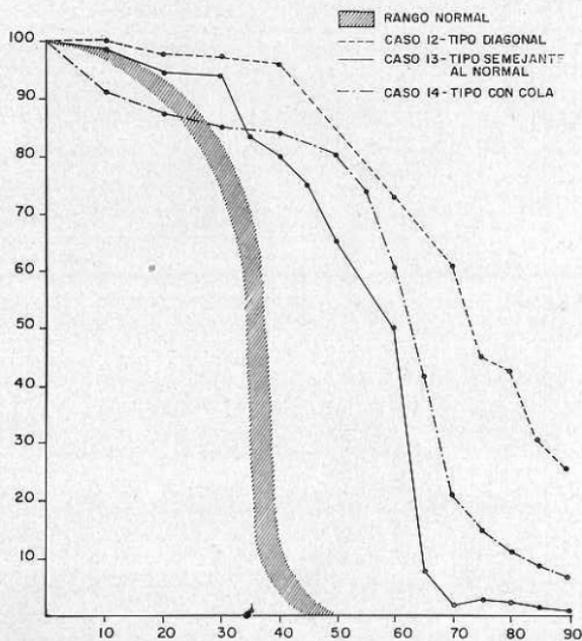
En el concepto general de la clasificación de anemias hemolíticas en base a su patogénesis, las alteraciones de la membrana quedan obviamente comprendidas en el grupo de anemias hemolíticas por defectos intracorpúsculares que, habitual-

mente, son de origen genético. En nuestro país, dentro de la poca frecuencia con que se presentan este tipo de anemias hemolíticas, la esferocitosis ocupa el primer lugar, la eliptocitosis está en segundo término y no se han informado casos de las otras variedades.

En la esferocitosis hereditaria, los eritrocitos muestran una permeabilidad anormal, muy sugestiva de un defecto bioquímico básico de la membrana que, no obstante las numerosas investigaciones realizadas, no ha sido precisado.¹³ Se cuenta con datos que prueban la mayor permeabilidad para el sodio hacia el interior de la célula, pero su concentración no rebasa los niveles normales merced a una actividad acelerada de la bomba de

sodio para expulsarlo; para esto se requiere de mayor cantidad de ATP, que es generado por un aumento de la glucólisis.¹⁴ El conocido incremento de 20 a 30 por ciento de la glucólisis en la esferocitosis parece ser, más que un efecto directo de la misma, tan sólo el resultado de un mecanismo compensador para asegurar suficiente ATP con que cubrir las demandas de la bomba de sodio.

En la esferocitosis se ha demostrado, además, una baja de los lípidos totales, aparentemente en relación con la disminución del área de superficie celular, ya que su concentración por unidad de superficie se aproxima a lo normal.¹⁵ De la estructura y naturaleza de los lípidos, depende una de las principales funciones



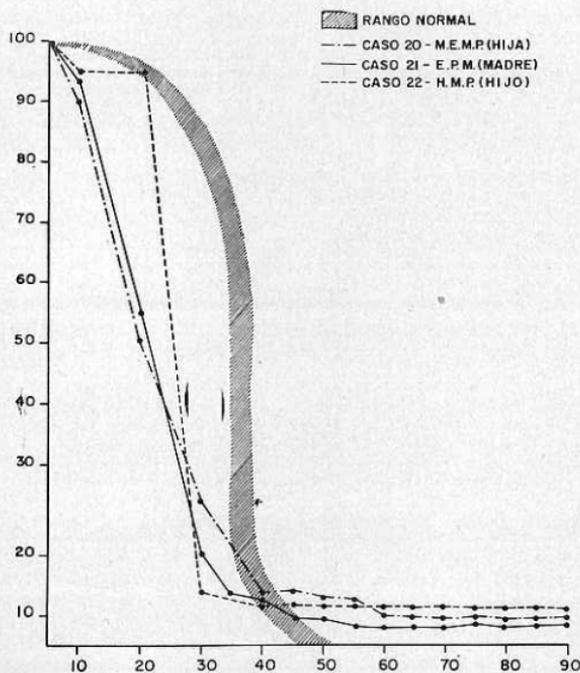
4 Diferentes tipos de curvas de fragilidad osmótica en tres pacientes con esferocitosis hereditaria.

de la membrana, la de mantener el equilibrio osmótico, equilibrio que se controla fundamentalmente por una selectiva permeabilidad iónica pasiva de la membrana y por un transporte activo de cationes a través de la misma. La interrelación de estos dos mecanismos se desconoce; es poco probable, sin embargo, que los lípidos por sí solos sean los responsables de dichas alteraciones de la membrana.

En concreto, se supone que junto a las alteraciones metabólicas antes señaladas, el defecto primario en la esferocitosis hereditaria es la tendencia de los eritrocitos a perder componentes de su membrana con la consecuente rigidez de la misma, la reducción en el área de super-

ficie y por tanto modificación del volumen celular. La rigidez de la membrana facilita el secuestro de los eritrocitos en la pulpa esplénica,¹⁶ en donde son expuestos a bajas tensiones de O_2 , bajo pH y concentraciones disminuidas de glucosa, todo lo cual favorece la pérdida de lípidos de la membrana, acentuándose la transformación del eritrocito hacia la forma esférica, la fragmentación y la destrucción celular. La esplenectomía, por tanto, favorece una supervivencia normal de los esferocitos.

La aplicación de la tecnología moderna al estudio de procesos hemolíticos, es sin duda de gran utilidad cuando se quieren conocer los aspectos bioquímicos y fisio-



5 Curvas de fragilidad osmótica en pacientes con síndrome talasémico menor, pertenecientes a la misma familia (madre, hijo e hija).

lógicos sobre la estructura de la membrana del eritrocito afectado. Empero, en la actualidad, aún siguen considerándose valiosos los datos recabados de la observación del extendido de sangre periférica teñido con colorantes panópticos y el reconocimiento de las variadas anormalidades morfológicas que pueden adoptar los eritrocitos. Igual crédito mantienen las pruebas de fragilidad osmótica y de autohemólisis después de incubación por 24 y 48 horas respectivamente, en condiciones estériles, que muestran una desviación de la normalidad que es proporcional al grado de deformación y número de eritrocitos con alteración de su volumen (fig. 4 y 5). En el caso de la esferocitosis hereditaria, se han informado elevaciones de la autohemólisis de 10 a 50 por ciento; la adición de glucosa o de ATP tienden a modificarla aunque sin alcanzar su corrección total. Este hecho es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con otras anemias hemolíticas hereditarias no esferocíticas.^{17, 18}

Las funciones de la membrana del eritrocito se pueden resumir en tres fundamentales:¹⁹

1. Confiere al eritrocito su forma discoide y la flexibilidad que le permite circular libremente a través de los capilares.

2. Actúa como una barrera semipermeable, contrarrestando el efecto osmótico de la hemoglobina en su interior y mantiene la diferencia en la concentración de sodio y de potasio entre la célula y el plasma.

3. Impide el libre paso de cationes; tiene en cambio un sistema activo de acarreo ligado íntimamente a enzimas

glicolíticas que proporcionan la energía suficiente para permitir el transporte de cationes a través de la membrana en contra de los gradientes de concentración.

REFERENCIAS

1. Weed, R. I. y Reed, C. F.: *Membrane alteration leading to red cell destruction*. Am. J. Med. 41:681, 1966.
2. Bessis, M. (Ed.): *Living Blood Cells and their Ultrastructure*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1973, p. 145.
3. Weed, R. I. y Bessis, M.: *The discocyte-stomatocyte equilibrium of normal and pathologic red cells*. Blood. 41:471, 1973.
4. Bessis, M. y Weed, R. I.: *The structure of normal and pathologic erythrocytes*. Lawrence, J. H. y Gofman, J. W. (Eds.). *Advances in Biological and Medical Physic*. 1973, V. 14, p. 35.
5. Weed, R. I.: *Disorders of red cell membrane: history and perspectives*. Semin. Hemat. 7: 249, 1970.
6. Weed, R. I.: *Membrane structure and its relation to hemolysis*. Clin. Haemat. 4:3, 1975.
7. Vanlair, C. y Masius, L. A.: *De la microcythémie*. Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 5:515, 1871.
8. Dresbach, M.: *Elliptical human red blood corpuscles*. Science. 19:469, 1904.
9. Lock, S. P.; Sephton, S. R. y Hardisty, R. M.: *Stomatocytosis: a hereditary red cell anomaly associated with haemolytic anemia*. Brit. J. Haemat. 7:303, 1961.
10. Bassen, F. A. y Kornzweig, A. L.: *Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa*. Blood. 5:381, 1951.
11. Singer, K.; Fisher, B. y Meyer, A. P.: *Acanthocytosis, a genetic erythrocyte malformation*. Blood. 7:577, 1952.
12. Jaffé, E. R. y Gottfried, E. L.: *Hereditary nonspherocytic hemolytic disease associated with an altered phospholipid composition of the erythrocytes*. J. Clin. Invest. 47:1375, 1968.
13. Bellingham, A. J. y Pranker, T. A. J.: *Hereditary spherocytosis*. Clin. in Haemat. 4: 139, 1975.
14. Jacob, H. S. y Jandl, J. H.: *Increased cell membrane permeability in the pathogenesis of hereditary spherocytosis*. J. Clin. Invest. 43: 1704, 1964.
15. Cooper, R. A. y Jandl, J. H.: *The role of membrane lipids in the survival of red cell in hereditary spherocytosis*. J. Clin. Invest. 48:736, 1969.

16. Bowdler, A. J.: *The spleen and hemolytic disorders*. Clin. Haemat. 4:231, 1975.
17. Dacie, J. V. (Ed.): *The Haemolytic Anemias. I. Congenital Anaemias*. Nueva York y Londres, J. & A. Churchill Ltd. 1960, página 35.
18. Dacie, J. V. y Lewis, S. M. (Eds.): *Practical Haematology*. Nueva York, J. & A. Churchill Ltd. 1970, p. 166.
19. Brain, M. C.: *Defects of the red cell membrane*. En: *Advanced Haematology*. Nueva York, Butterworth Ltd. 1974, p. 15.

III ANEMIAS HEMOLITICAS POR DEFECTOS ENZIMATICOS DEL ERITROCITO POCO FRECUENTES

ABEL BELLO,† ROGELIO PAREDES §
y SAMUEL DORANTES * ‡

En el año de 1950 se inició el estudio de un grupo de anemias hemolíticas hereditarias que recordaban en su cuadro general al de las anemias hemolíticas por microesferocitosis familiar, que a menudo iniciaban sus manifestaciones en el niño recién nacido y en las cuales no se demostraban hemoglobinas anormales, aumento en la fragilidad a las soluciones hipotónicas, ni presencia de eritrocitos esferoides; por esto recibieron el nombre de anemias hemolíticas hereditarias no microesferocíticas.¹⁻⁴

Al incubar los eritrocitos de personas normales, durante 48 horas, en condiciones estériles, se produce destrucción de cierto porcentaje de ellos, pero si se añade a la suspensión de eritrocitos glucosa o ATP, el porcentaje de eritrocitos que se destruye disminuye claramente. Cuando se realizó este estudio con los eritrocitos de personas con anemias hemolíticas no microesferocíticas, se encontró en algunos autohemólisis normal o ligeramente au-

mentada, la cual se corregía con la adición de glucosa o ATP. En otros pacientes la autohemólisis se observó muy aumentada y sólo se corregía con la adición de ATP. A los primeros se les clasificó como anemia hemolítica no microesferocítica tipo I y a los segundos, como anemia hemolítica no microesferocítica tipo II.^{5,6} Claramente podía preverse la existencia de defectos enzimáticos que interferían con la utilización de glucosa a diferentes niveles y que causaban perturbaciones metabólicas secundarias ya que en el tipo I se encontraba caída rápida en la concentración de difosfoglicerato y de fosfato de hexosa, lo que podía implicar un incremento en la utilización del fosfato de hexosa o un defecto en las vías metabólicas que regeneraban dicho metabolito; mientras que en el tipo II se acumulaba el difosfoglicerato, lo que sugería un bloqueo metabólico en una etapa posterior del ciclo.⁷ La posibilidad de la existencia de defectos enzimáticos en estos pacientes se ratificó en 1962 con la demostración de la deficiencia de la quinasa del piruvato en siete pacientes.⁸

* Académico numerario.

† Hospital Infantil de México.

§ Hospital del Niño. IMAN.

De inmediato surge la pregunta sobre la trascendencia que estos problemas pueden tener en el ejercicio profesional de la medicina. Puede señalarse a este respecto que en el Hospital Infantil de México, de 1953 a 1974 (inclusive), se estudiaron 45 niños con anemia hemolítica hereditaria por microesferocitosis y en el mismo periodo solamente se estudiaron 3 niños que tenían anemia hemolítica por defectos enzimáticos del eritrocito, excluyendo aquéllos con deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato. Es evidente que el problema no tiene trascendencia por frecuencia. Su interés radica en el problema diagnóstico que plantea, en su repercusión sobre el desarrollo del niño y sobre el núcleo familiar, y en la incertidumbre sobre la efectividad de ciertas medidas terapéuticas.

A continuación se presenta una breve reseña de los tres pacientes:

1. M.G.O.P. Reg.: 344427, sexo femenino. Ancestros mexicanos por varias generaciones. Décimoprimer producto en una familia cuyos hijos 2 y 3 nacieron muertos; el décimo presentó ictericia y falleció pocas horas después del nacimiento. Inició historia de palidez e ictericia desde las 12 horas de edad; desarrolló hepato y esplenomegalia progresivas. A los dos años de edad había requerido 24 transfusiones y tenía hemoglobina de 4.3 g./100 ml.; reticulocitos 18 por ciento; anisocitosis +++; microcitosis ++; bilirrubina indirecta de 1.68 mg./100 ml.; bilirrubina directa de 1.32 mg./100 ml.; índice hemolítico de 200, en relación a un normal de 11 a 21; autohemólisis anormal tipo II, la cual se presenta en el cuadro 1.

Se obtuvieron resultados normales o negativos en los siguientes estudios: resistencia a las soluciones hipotónicas; el mismo estudio realizado con eritrocitos incubados previamente a 37°C. por 24 horas; incubación con metabisulfito de sodio; búsqueda de cuerpos de Heinz; prueba de Motulsky; estabilidad del glutatión;

Cuadro 1 Prueba de autohemólisis en la niña M.G.O.P.

	Condición de la incubación	Porcentaje de hemólisis	
		Testigo %	Enfermo %
20-I-65	Sangre sola	0.7	1.8
	Sangre más glucosa	0.3	1.7
	Sangre más ATP	0.5	0.9
27-I-65	Sangre sola	5.0	12.4
	Sangre más glucosa	0.9	7.6
	Sangre más ATP	1.5	3.2

electroforesis de hemoglobina; dosificación de hemoglobina fetal; prueba de Ham y búsqueda de autoanticuerpos contra eritrocitos. Resultaron también normales o negativos el examen general de orina, urocultivo, urea y creatinina en sangre, Mantoux, examen coproparasitológico, coprocultivo, pruebas funcionales hepáticas, proteínas sanguíneas, estudio radiológico de cráneo y huesos largos, así como el estudio clínico y biometría hemática de los padres y hermanos.

A los 4 años de edad había recibido 42 transfusiones y se realizó esplenectomía. El estudio histopatológico del bazo mostró congestión pasiva crónica y hemosiderosis; el órgano pesó 217 g. contra un promedio de 37 g. para su edad.

A partir de la esplenectomía, la niña no ha vuelto a requerir transfusiones; las cifras de hemoglobina se han mantenido entre 9 y 11 g./100 ml. A la edad de 12 años 4 meses, tiene una talla de 144 cm. contra un promedio para su edad de 152 cm. (déficit de 6 por ciento); un peso de 37.7 Kg. contra un promedio para su edad de 41.9 Kg.; cursa el primer año de la escuela secundaria, con buen rendimiento escolar. Tiene 33.8 por ciento de reticulocitos por lo que puede pensarse que la esplenectomía transformó la ane-

mia hemolítica grave en un fenómeno hemolítico compensado que ha permitido un desarrollo satisfactorio.

2. S.C.S. Reg.: 424920, sexo femenino. Nació en 1960 en Valle Hermoso, Tamaulipas. Sus ancestros son mexicanos incluyendo a los tatarabuelos. Sus siete hermanos son sanos. Inició su enfermedad en las primeras 24 horas de la vida, con ictericia seguida de palidez. Sus familiares informan que presentaba la palidez y la ictericia de intensidad moderada en forma permanente y que estas manifestaciones se acentuaban progresivamente, haciéndose más intensas cada 4 a 5 meses. En el momento de mayor intensidad se acompañaban de orina oscura y fiebre, manifestaciones que desaparecían con la aplicación de sangre. Durante un periodo de observación prolongado, se encontró que la hemoglobina de la niña se mantuvo entre 10 y 11 g./100 ml., con reticulocitosis de 17 a 20 por ciento y que dos meses después de la última transfusión presentó caída de las cifras de hemoglobina a 6.5 g./100 ml. en dos días, coincidiendo con un proceso infeccioso de las vías respiratorias altas, probablemente de etiología viral. El examen físico a los 10 años de edad mostró desarrollo físico satisfactorio, con talla de 135 cm. contra 134 cm. de promedio normal y peso de 29 Kg. contra 30.1 Kg. de promedio normal. Se observó ictericia, ausencia de hígado y esplenomegalia. Su rendimiento escolar es bueno. La biometría hemática mostró además de anemia y reticulocitosis, anisocitosis, poiquilocitosis, basofilia difusa, punteado basófilo en algunos eritrocitos y escasos microesferocitos con algunas proyecciones. La bilirrubina indirecta osciló entre 2.5 y 12 mg./100 ml.; el índice hemolítico fue de 47 y la sobrevida eritrocitaria de 8 días. La prueba de autohemólisis mostró incremento de la misma, con corrección por la adición de glucosa y de ATP (patrón tipo I de Dacie). Resultaron normales o negativos: la resistencia a las soluciones hipotónicas; búsqueda de células en hoz; electroforesis de la hemoglobina; estabilidad de la hemoglobina al calor; concentración de hemoglobina fetal e investigación de deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato.

Se pensó que se podía excluir razonablemente la posibilidad de microesferocitosis y de deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato y que se podía pensar en la existencia de deficiencia de la isomerasa de la glucosa-6-fosfato, de la hexoquinasa, de la deshidrogenasa del ácido 6-fosfogluconico y de la mutasa del difosfoglicerato. Los doctores Paglia y Valentine de la Escuela de Medicina de la Universidad de California, estudiaron gentilmente estas posibilidades y demostraron deficiencia de la isomerasa de la glucosa-6-fosfato, concluyendo que la niña es homocigota para un alelo somático que determina la producción de una isozima caracterizada por menor actividad, inestabilidad térmica marcada, cinética normal y patrón electroforético normal. No encontraron alteración de la actividad de la enzima en el plasma ni en los leucocitos, como ha sido informado en los casos previamente publicados. Esto ha sugerido la existencia de una alteración estructural de la molécula de la enzima que da lugar a inestabilidad de la misma, sin afectar su actividad catalítica, lo que permite que el defecto se compense en aquellas células que tienen capacidad de sintetizar proteínas en forma continua. Por presentar un fenotipo diferente a los descritos, se le denominó G.P.I. Valle Hermoso.⁹

3. M.C.C. Reg.: 463828, sexo masculino. Nació el 26 de mayo de 1968 en El Rincón, Tepehuanes, Durango. Antecedentes familiares negativos. Inició su enfermedad al nacimiento, con anemia hemolítica de tal gravedad que requirió una exsanguíneo-transfusión. Presentó crisis hemolíticas a las siguientes edades: 3 meses, 12 meses, 29 meses, 36 meses, 39 meses, 48 y 60 meses, la mayoría de las ocasiones en relación con cuadros infecciosos de las vías respiratorias altas. A la edad de

Cuadro 2 La prueba de la autohemólisis en el niño M.C.C.

Condiciones de la incubación	Testigo %	Enfermo %
Sangre sola	3.1	11.7
Sangre más glucosa	0.5	2.1

4 años 1 mes tenía una talla de 102 cm. contra un promedio para su edad de 108 cm. y peso de 16.5 Kg. contra un promedio de 16.7 Kg. Palidez ++, soplo merosistólico en foco mitral. El borde hepático rebasaba dos cm. el borde costal en la línea medio clavicular y era palpable el polo del bazo. Tensión arterial 90/65.

En la biometría hemática se encontró hemoglobina de 11.7 g./100 ml., hematócrito de 40, reticulocitosis de 12.2 por ciento, anisocitosis ++, macrocitos con basofilia difusa ++, microcitosis + a ++, punteado basófilo fino +. La autohemólisis correspondió al grupo I de Dacie, como puede verse en el cuadro 2.

Los siguientes estudios dieron resultados normales o negativos: resistencia a las soluciones hipotónicas, prueba del ascorbato, electroforesis de la hemoglobina, búsqueda de cuerpos de Heinz, investigación de autoanticuerpos contra eritrocitos.

Por razones familiares el niño fue trasladado a la ciudad de Chicago, donde se continuó su estudio en el laboratorio de genética y metabolismo de las células rojas. El doctor Pricher nos informó gentilmente que se habían estudiado enzimas eritrocitarias y que habían encontrado los resultados consignados en el cuadro 3.

Por lo tanto, se concluyó que se trataba de un homocigoto con deficiencia de la isomerasa de la glucosa-6-fosfato y que sus padres evidentemente eran heterocigotos.

Comentario

Es aparente que las anemias hemolíticas hereditarias tratadas en esta comunicación constituyen problemas poco frecuentes.

Como se ve, las primeras manifestaciones pueden aparecer en el periodo neonatal y constituir un problema de diagnóstico diferencial en la enfermedad hemolítica del recién nacido por iso-inmunización y justificar, como se ilustra en uno de los casos, la práctica de exanguíneo-transfusión.

Es interesante la evolución de los dos casos con deficiencia de la isomerasa de la glucosa-6-fosfato, que se caracterizó por anemia hemolítica compensada, a la que se añadían crisis en relación aparente con procesos infecciosos. La primera paciente en cambio presentó hemólisis grave permanente por lo que requirió esplenectomía a los cuatro años de edad; después de la cual mejoró claramente, aunque continuó con un fenómeno hemolítico compensado bien definido.

Tiene interés establecer el diagnóstico de estos enfermos, ya que puede lograrse recuperar un niño útil, capaz de desen-

Cuadro 3 Resultados de los estudios enzimáticos realizados en el niño M.C.C.

Enzimas estudiadas	Valores normales	Testigo	M.C.C. (enfermo)	I.C. (padre)	L.C. (madre)
Deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato	6.7-11.0	8-9	12.6	6.3	10.8
Isomerasa de la glucosa-6-fosfato	38.1-66.6	61.6-58.9	13.6-14.3	24.4	27.9

volverse por sí mismo con eficiencia, como puede observarse por el satisfactorio desarrollo y buen progreso escolar alcanzado por estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Kaplan, E. y Zuelzer, W. W.: *Erythrocyte survival studies in childhood. I. Methods and general observations.* J. Lab. Clin. Med. 36: 511, 1950.
2. Motulsky, A. G.; Crosby, W. H. y Rappaport, H.: *Hereditary nonspherocytic hemolytic disease: Study of a singular familial hemolytic syndrome.* Blood. 9:749, 1954.
3. Bruton, O. C.; Crosby, W. H. y Motulsky, A. G.: *Hereditary nonspherocytic anemia pre-*

senting as hemolytic disease of newborn infant. Pediatrics. 13:41, 1954.

4. Krivit, W.; Smith, R. T.; Marvin, J. F.; Read, R. y Good, R. A.: *Congenital nonspherocytic hemolytic anemia: Two nonfamilial cases with red cells survival studies.* J. Pediat. 49:245, 1956.
5. Selwin, J. G. y Dacie, J. V.: *Autobemolysis and other changes resulting from the incubation in vitro of red cells from patients with congenital hemolytic anemia.* Blood. 9:414, 1954.
6. Cartwright, G. E.: *Diagnostic Laboratory Hematology.* 4a. ed. Nueva York, Grune and Stratton, 1968.
7. Robinson, M. A.; Bronwen Loder, P. y de Gruchy, G. C.: *Red-cell metabolism in nonspherocytic congenital haemolytic anaemia.* Brit. J. Haemat. 7:327, 1961.
8. Tanaka, K. R.; Valentine, W. N. y Miwa, S.: *Pyruvate-kinase (P-K) deficiency in hereditary nonspherocytic hemolytic anemia.* Blood. 19: 267, 1962.

IV ANEMIA HEMOLITICA POR DEFICIENCIA EN LA DESHIDROGENASA DE LA GLUCOSA-6-FOSFATO

RICARDO SOSA-SÁNCHEZ,[†]
LUIS SÁNCHEZ-MEDAL^{* †} y RUBÉN LISKER^{* †}

De las alteraciones enzimáticas capaces de producir anemia hemolítica, la de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G-6-PD) es la más común, si bien su prevalencia varía notablemente de un grupo étnico a otro.¹⁻³ Ausente, o casi, en los europeos centrales y nórdicos y en los indígenas americanos, la deficiencia en esta enzima es frecuente en los negros, en los europeos de algunas zonas del Mediterráneo y en los pobladores del Asia Menor.^{2, 4} En algunos grupos la frecuencia es elevada: 12 por ciento en los negros americanos, 30 por ciento en algunos grupos de varones de Cerdeña y 58 por

ciento en los judíos de Curdistán. En 1966 se estimó en 100 millones (3 por ciento de la población mundial) el número de humanos con deficiencia en G-6-PD.⁵

La G-6-PD interviene en el metabolismo aerobio de la glucosa, en el ciclo metabólico de los monofosfatos de hexosa, y su deficiencia se traduce por una incapacidad de la célula para regenerar glutatión reducido, el cual es necesario para mantener normalmente las condiciones de óxido-reducción dentro del eritrocito.

La deficiencia en G-6-PD se manifiesta clínicamente por cuadros hemolíticos agudos desencadenados por un factor externo

* Académico numerario.

† Instituto Nacional de la Nutrición.

agregado o, lo que es menos frecuente, por procesos hemolíticos crónicos.^{4, 6} Estos mismos cuadros hemolíticos agudos pueden obedecer a la deficiencia en otras enzimas, como la sintetasa, la reductasa y la peroxidasa del glutatión, o a la existencia de hemoglobinas inestables,⁵ todas ellas mucho menos frecuentes que aquélla.

En México se ha encontrado una variedad de deficiencia de G-6-PD, designada G-6-PD México, clínicamente silenciosa,⁹ pero en algunas zonas del país con prevalencia elevada de las variantes A- y A+, o sea las comunes en los negros.¹⁰⁻¹² En la ciudad de México, en cambio, parece que el problema de la deficiencia en G-6-PD se circunscribe a los miembros de la colonia judía oriental, entre los cuales se han observado cuadros de anemia hemolítica aguda y ocasionalmente de anemia hemolítica crónica debidos a la deficiencia B-.

La finalidad de este trabajo es analizar el cuadro clínico en base a lo observado en 31 crisis hemolíticas estudiadas en 25 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición o en la consulta privada de los autores.

Cuadro clínico

Uno de los pacientes consultó por tener anemia hemolítica crónica y 24 por anemia hemolítica aguda. Veintitrés pacientes eran judíos orientales nacidos en Siria o hijos de padres procedentes de ese país; uno era judío nativo de Lituania y otro, un mestizo mexicano. Dos eran mujeres y 23 varones, con edades que oscilaron entre dos y 61 años. En dos existió el antecedente de ictericia neonatal intensa.

Es característico que la iniciación de la crisis hemolítica vaya precedida de la exposición a un factor desencadenante: ingestión de habas o ciertos medicamentos, presencia de infecciones bacterianas o virales, o alteraciones metabólicas graves del individuo. La investigación relativa a este punto indicó que sólo en dos ocasiones los pacientes habían comido habas en las 48 horas previas a la iniciación del cuadro hemolítico; que en cinco episodios hubo el antecedente de infección reciente, la que en cuatro de ellos correspondió a un cuadro gripal y en el otro, a mononucleosis infecciosa. Durante el proceso infeccioso, cuatro pacientes tomaron aspirina; uno de los cuatro, además, recibió cloranfenicol, otro, ampicilina y lincomicina, y otro más antihistamínicos. En un enfermo hubo el antecedente de haber tomado oxifenbutazona en los días previos a la crisis hemolítica. Ninguna de las otras crisis de anemia hemolítica aguda revisadas fue precedida de infección o de la ingestión de medicamentos o de habas. En quince crisis hemolíticas, los pacientes relataron haber comido salchichas "árabes" obtenidas de un mismo fabricante, en el curso de las 48 horas anteriores a la iniciación de aquéllas, lo que parece sugerir que ese alimento haya constituido el factor desencadenante de la hemólisis, pero no ha sido posible comprobar la supuesta acción patogénica.

La sintomatología puede agruparse en: 1) alteraciones pigmentarias; 2) síntomas de anemia; 3) síntomas gastrointestinales, y 4) síntomas de infección (cuadro 1).

1. *Alteraciones pigmentarias.* Son las manifestaciones más constantes, tempranas y habitualmente las más aparentes;

Cuadro 1 Frecuencia porcentual de los datos clínicos más frecuentes en 31 crisis hemolíticas

Ictericia	100
Síntomas de anemia	84
Náuseas	63
Fiebre	63
Esplenomegalia *	32
Dolor abdominal	29
Vómitos	29
Cefalea	26
Inquietud	22
Diarrea	10
Micción ardorosa	10

* En ocho de diez casos el bazo se palpó sólo a la inspiración profunda; en los otros dos se encontró a 2 cm. del borde costal en respiración normal.

consisten en ictericia y en cambios en la coloración de la orina. En las crisis leves pueden ser los únicos síntomas, por lo que con frecuencia los enfermos durante el curso de aquéllas no acuden al médico. Varios enfermos relataron haber tenido uno o más episodios de ictericia transitoria acompañada de hiperpigmentación de la orina, pero sólo cuatro de las 31 crisis hemolíticas estudiadas se manifestaron únicamente por tales síntomas y en dos de ellas ni siquiera pudo demostrarse descenso en el nivel de hemoglobina de la sangre. En 75 por ciento de los episodios hemolíticos las manifestaciones clínicas se iniciaron con cambios en la coloración de la orina, que en siete ocasiones apareció roja o negruzca y en 15, amarillo oscuro o café. En 15 crisis el color rojo o negruzco de la orina apareció posteriormente, en el segundo a cuarto días de enfermedad. La coluria, demostrada por estudios de laboratorio, precedió a la hemoglobinuria en uno de cada tres episodios hemolíticos. La presencia de ictericia

fue notada por el paciente o por sus familiares en todos los casos y en siete lo fue desde la iniciación del cuadro clínico.

En 19 de los 24 exámenes de orina realizados cuando fue visto el enfermo por primera vez, la investigación de bilirrubina fue positiva de una a cuatro cruces y en 20 de las 22 determinaciones iniciales de bilirrubina sérica, se encontraron 0.3 mg. o más de bilirrubina directa por 100 ml. de suero y en ocho de ellos aquélla osciló entre 1 y 5 mg. En el mismo examen inicial la bilirrubina indirecta se encontró elevada en todos los casos. En nueve pacientes fue de 1.75 a 5.0 mg. y en los demás entre 5.1 y 13.3 mg./100 ml. de suero.

La hemoglobinuria, característica de las hemólisis intravasculares, de las que la debida a deficiencia en G-6-PD puede considerarse como prototipo, se comprobó por el laboratorio en todos los casos, con excepción de tres. En éstos, sin embargo, el examen de orina se practicó en una sola ocasión. En un caso la hemoglobinuria persistió por siete días, en todos los demás duró de uno a cinco días. La ictericia tardó más tiempo en desaparecer.

2. *Síntomas de anemia.* En una de cada dos crisis hemolíticas los siguientes síntomas, atribuibles a la anemia, se presentaron desde el primer día: debilidad (11 casos), mareos (tres casos), cefalea (dos casos) y palidez (un caso). En los días subsiguientes los demás pacientes, con excepción de cinco, presentaron varios de los síntomas anteriores. Otras manifestaciones de la anemia fueron gran excitación nerviosa en cinco pacientes, e insuficiencia cardiaca en uno. Salvo en dos enfermos en quienes la única determina-

ción de hemoglobina dio una cifra normal, de 16.6 y 15.4 g./100 ml., en todos los demás se demostró la presencia de anemia. En uno de cada dos pacientes la anemia llegó a ser muy acentuada, con hemoglobina de 4.3 a 8.5 g./100 ml.; en los demás la mínima de hemoglobina osciló entre 8.6 y 10.8 g. El descenso en la hemoglobina fue rápido; la cifra mínima antes anotada se alcanzó del cuarto al séptimo días de enfermedad; sin embargo, en casi la mitad de los enfermos la anemia no fue evidente o era sólo ligera cuando se le vio por primera vez. Igualmente la reticulocitosis característica del proceso hemolítico se observó en el examen inicial en sólo dos de cada cinco casos. En ocho pacientes fue necesario administrar de una a cuatro transfusiones de sangre; en los demás, sometidos a observación clínica y de laboratorio estrecha, con determinaciones de hemoglobina cada 8 a 12 horas, se consideró preferible no utilizar dicha medida terapéutica. Durante la crisis, en uno de cada tres pacientes el bazo fue palpable, pero sólo a la inspiración profunda; esto es, se encontró sólo ligeramente crecido. Al cesar la hemólisis, el bazo continuó siendo palpable en sólo dos enfermos.

Durante la crisis hemolítica, la citología mostró leucocitosis en dos de cada tres pacientes; en la mayoría, la cuenta leucocitaria osciló entre 10 y 25 mil; en sólo dos casos alcanzó cifras de 46 y 58 mil, con neutrofilia. En todos, las plaquetas fueron normales o altas; en ningún caso hubo trombocitopenia. En los pocos casos en quienes se hicieron pruebas de coagulación y dosificación de fibrinógeno, los resultados fueron normales. No hubo, pues, datos clínicos, ni de laboratorio que

la hemólisis hubiera desencadenado coagulación intravascular.

3. *Síntomas gastrointestinales.* De ellos, los más frecuentes, náusea y vómitos, formaron parte del cuadro clínico en el 63 por ciento de las crisis pero sólo en tres ocasiones se iniciaron desde el primer día. Tales síntomas impidieron la ingestión bucal aun de líquidos. Otros datos clínicos observados, clasificables en esta sección, fueron dolor en la mitad superior del abdomen, constante y con frecuencia intenso (nueve enfermos), hepatomegalia ligera o moderada, con hígado blando y doloroso a la presión (seis enfermos) y diarrea (tres enfermos).

4. *Síntomas de toxiinfección.* En cinco ocasiones una elevación de la temperatura de 38 a 40°C. abrió el cuadro clínico; en los días posteriores la fiebre constituyó parte de la sintomatología en dos de cada tres episodios de hemólisis aguda, la que en algunos se acompañó de diaforesis muy profusa, constante o solamente nocturna. Tres pacientes se quejaron, además, de ardor a la micción. El urocultivo en los tres fue negativo. El estado de excitación observado en algunos enfermos y relatado en la sección sobre síntomas de anemia, guardó mayor relación con el grado de la anemia que con la temperatura.

5. *Complicaciones.* Un enfermo fue visto por primera vez en el noveno día de evolución, cuando la hemólisis patológica había cesado, pero el enfermo tenía tres días de anuria. Ninguno de los otros pacientes, todos ellos atendidos en los primeros días de evolución del proceso hemolítico, desarrolló necrosis tubular aguda. Con el tratamiento usual, que incluyó diálisis peritoneales, el paciente citado se recuperó. Los familiares de otro

paciente de esta serie informaron que durante una crisis hemolítica ulterior, también cayó en anuria y falleció.

Durante la crisis se observaron niveles anormalmente altos de urea (máximo de 103 mg.) y de creatinina (máximo de 3.75 mg.) en dos de cada tres pacientes, que siempre descendieron al cesar la hemoglobinuria.

Comentarios

Con gran frecuencia pasa inadvertida para el clínico la naturaleza hemolítica de una ictericia. Varios de los enfermos relataron haber tenido anteriormente uno o más episodios de ictericia, debidos muy probablemente a hemólisis anormal, y en todos se hizo el diagnóstico de hepatitis infecciosa. Lo anterior se explica por la baja frecuencia de la anemia hemolítica, en contraste con la frecuencia elevada de los padecimientos hepatobiliares y lo inespecífico de los síntomas habituales de la anemia, la que por otro lado puede atribuirse al padecimiento hepático o biliar considerado como responsable de la ictericia. Las dificultades son aún mayores en la anemia hemolítica aguda debido a que las manifestaciones clínicas con gran frecuencia difieren del patrón considerado como característico de las enfermedades hemolíticas, como se pone de manifiesto en el presente trabajo.

De la descripción es evidente que la esplenomegalia es poco frecuente, que las alteraciones hematológicas características del proceso hemolítico, no son aparentes en los primeros días de establecido el cuadro patológico y que pueden pasar inadvertidas si no se hacen estudios seriados. En cambio las alteraciones pig-

mentarias son tempranas, frecuentemente dominan el cuadro patológico y discrepan del concepto clásico de que la enfermedad hemolítica produce ictericia colúrica.¹³⁻¹⁶ Este concepto es particularmente inexacto en los casos graves, como ocurre en la anemia hemolítica aguda. En los enfermos de esta serie, la bilirrubinuria y el aumento en la bilirrubina directa del suero fueron casi constantes (79 y 91 por ciento, respectivamente). La enfermedad hemolítica crónica tampoco se ajusta siempre a ese concepto clásico. En una serie de 45 casos estudiados por uno de los autores,¹⁷ uno de cada cinco tuvo bilirrubinemia directa alta (con un máximo de 3.4 mg./100 ml.) y de 120 casos con anemia hemolítica autoinmune, aguda y crónica, estudiadas por Pirofsky, en 37 de ellos, o sea uno de cada tres, se observó el mismo hecho.¹⁸

Desde los trabajos originales, a principios de siglo, se reconoció que la anemia hemolítica podía acompañarse de bilirrubinemia directa y de bilirrubinuria, pero se consideró que esto era peculiar de las formas "adquiridas" de la enfermedad y se atribuyó el hecho a lesión hepática.¹⁹ Los datos analizados antes y los resultados de las investigaciones de Tisdale y col.²⁰ demuestran que la ictericia colúrica es frecuente en la enfermedad hemolítica y que un exceso de pigmento no conjugado produce, en el sujeto con hígado sano, ictericia colúrica probablemente debida a regurgitación, del hígado a la sangre, del pigmento conjugado en cantidad superior a la capacidad del propio hígado para excretarlo.

En todos los pacientes el diagnóstico de la variedad de anemia hemolítica se basó en la comprobación de la deficiencia

en la G-6-PD eritrocítica por medio de la prueba de Motulsky.²¹ Sin embargo, esta prueba dio resultados normales en un tercio de los pacientes en quienes se realizó durante la crisis hemolítica, a pesar de que en la variedad mediterránea de la deficiencia a la que, salvo el mestizo mexicano, correspondían todos los pacientes, se ha señalado que la deficiencia no es modificada por la crisis reticulocitaria.²² Lo anterior debe atribuirse a que el número elevado de eritrocitos jóvenes, formados en respuesta a la hemólisis, tienen actividad enzimática suficiente y por ello las pruebas orientadas a demostrar la deficiencia en la enzima resultan normales.^{4, 21, 22}

Conviene comentar que la mayoría de los enfermos negaron que la crisis hemolítica hubiera sido precedida de alguno de los factores, infecciosos, alimenticios o medicamentosos, conocidos como agentes desencadenantes. El que la mitad de los cuadros observados en los judíos orientales se haya presentado después de ingerir un mismo alimento (salchichas árabes) hace suponer que éstas contengan un elemento etiopatogénico. No ha sido posible averiguar con certeza la composición de ese alimento ni comprobar su posible papel desencadenante.

La anomalía enzimática se hereda ligada al cromosoma X y con carácter recesivo. Los varones con el gene mutante tienen afectada toda su población eritrocitaria; su susceptibilidad a los factores desencadenantes de la hemólisis depende del tipo de mutación. Las variantes de G-6-PD pueden tener actividad enzimática normal, disminuida en grado variable o, inclusive, aumentada. Sólo las mutantes con actividad disminuida pue-

den tener traducción clínica. La magnitud de la deficiencia y el tipo de la misma tienen también significado clínico. Así el favismo, o sea las crisis hemolíticas dependientes de la inhalación del polen de las habas y de la ingestión de éstas, sólo se observa en algunos individuos de la variedad mediterránea.⁴ Las mujeres heterocigotas tienen dos poblaciones de glóbulos rojos, una con la enzima normal y otra con la enzima anormal. Dependiendo del tipo de ésta y de la proporción de los glóbulos rojos que la contengan, las mujeres pueden ser susceptibles o no a desarrollar hemólisis.⁴

En la variedad B— el defecto enzimático, a la vez que más acentuado, se presenta también en los leucocitos y en otros tejidos. Además, en algunos casos se ha demostrado anomalía funcional de los neutrófilos por medio de la prueba del azul de tetrazolio.^{25, 26} Esta prueba se realizó en tres de los sujetos con la variedad B—, con resultados normales.

Los cuadros de hemólisis crónica, de los cuales sólo se observó un caso, se han atribuido a asociación con otras anomalías²⁷ o a variantes enzimáticas con inestabilidad muy acentuada o actividad muy baja.²⁴

REFERENCIAS

1. Valentine, W. N.: *Deficiencies associated with Embden-Meyerhof pathway and other metabolic pathways*. Semin. Hemat. 8:348, 1971.
2. Beutler, E.: *The hemolytic effect of primaquine and related compounds*. Blood. 14:103, 1959.
3. Fischer, H.; Bowman, J. E. y Carson, P. E.: *Erythrocyte glutathione reductase, G-6-PD, and 6-PGD deficiencies in populations of the U.S., South Vietnam, Iran, and Ethiopia*. J. Lab. Clin. Med. 81:603, 1973.
4. Motulsky, A.: *Hemolysis in G-6-PD deficiency*. Feder. Proc. 3:1286, 1972.

5. Hardisty, R. M. y Weatherall, D. J. (Eds.): *Blood and its Disorders*. Oxford, Blackwell Scient. Publ. 1974.
6. Zinkham, W. H. y Lenhard, R. E., Jr.: *Metabolic abnormalities of erythrocytes from patients with congenital nonspherocytic hemolytic anemia*. J. Pediat. 55:319, 1959.
7. Frick, P. G.: *Hemoglobin Zurich*. Blood. 20: 261, 1962.
8. Carrell, N. W. y Lehman, H.: *The unstable hemoglobin; hemolytic anemias*. Semin. Hemat. 6:116, 1969.
9. Lisker, R.; Linares, C. y Motulsky, A.: *G-6-PD Mexico. A new variant with enzyme deficiency, abnormal mobility and absence of hemolysis*. J. Lab. Clin. Med. 19:788, 1972.
10. Lisker, R.; Loria, A. y Córdova, M. S.: *Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. VIII Hemoglobin S, G-6-PD deficiency and other characteristics in a malarial region*. Am. J. Hum. Genet. 17: 179, 1965.
11. Lisker, R.; Zárate, G. y Loria, A.: *Ib. ib. IX abnormal hemoglobins and erythrocytic G-6-PD deficiency in several Indian tribes*. Blood. 27:824, 1966.
12. Lisker, R.; Córdova, M. S. y Zárate, C.: *Ib. ib. XVI Hemoglobin S, and G-6-PD deficiency in the East Coast*. Am. J. Phys. Anthropol. 30:349, 1969.
13. Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*. 7a. ed. Filadelfia, Lea and Febiger. 1974, p. 726.
14. Hardisty, H. M. y Weatherall, D. J.: *Blood and its Disorders*. 1a. ed. Oxford, Blackwell Scient. Publ. 1974, p. 320.
15. Williams, W. J.: *Hematology*. 1a. ed. Nueva York, Mc Graw-Hill Book Co. 1972, p. 384.
16. Dameshek, W. y Schwartz, S. C.: *Acute hemolytic anemia*. Medicine. 19:231, 1940.
17. Sánchez Medal, L.: *Anemia hemolítica. II. Datos de laboratorio*. Rev. Invest. Clin. 2: 291, 1950.
18. Pirofsky, B.: *Autoimmunization and the Autoimmune Hemolytic Anemia*. 1a. ed. Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 1969.
19. Widal, F.; Abrami, P. y Brulé, M.: *Les icteres d'origine hemolytique*. Arch. Mal. Coeur Vais. Sang. 1:193, 1908.
20. Tisdale, W. A.; Klastskin, G. y Kinsella, E. K.: *The significance of the direct-reacting fraction of serum bilirubin in hemolytic jaundice*. Am. J. Med. 26:214, 1959.
21. Beutler, E.: *G-6-PD deficiency. Diagnosis, clinical and genetic implications*. Amer. J. Clin. Path. 47:303, 1967.
22. Dausset, J. y Contu, L.: *Drug-induced hemolysis*. Ann. Rev. Med. 18:55, 1966.
23. Berry, D. A. y Vietti, T. J.: *Clinical manifestations of primaquine sensitive anemia*. Am. J. Dis. Child. 110:166, 1965.
24. Zinkham, W. H. y Lenhard, R. E., Jr.: *Observations on the significance of primaquine-sensitive erythrocytes in patients with congenital nonspherocytic hemolytic anemia*. Am. J. Dis. Child. 98:443, 1959.
25. Cooper, M. R.; De Chatelet, L. R. y Mc Call, Ch. E.: *Complete deficiency of leukocyte G-6-PD with defective bactericidal activity*. J. Clin. Invest. 51:768, 1972.
26. Gray, G. R.; Klebanoff, S. J. y Stamatiyannopoulos, G.: *Neutrophil dysfunction, chronic granulomatous disease and nonspherocytic hemolytic anemia caused by complete deficiency of G-6-PD*. Lancet. 2:530, 1973.
27. Prasad, A. S.; Tranchida, L. y Konno, E. T.: *Hereditary sideroblastic anemia and G-6-PD deficiency in a negro family*. J. Clin. Invest. 47:1415, 1968.

V ASPECTOS HEREDITARIOS Y EPIDEMIOLOGICOS DE LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO-DESHIDROGENASA ERITROCITICA EN MEXICO

RUBÉN LISKÉR,* † ROCÍO PÉREZ BRICEÑO,*
RICARDO SOSA* y MAX SHEIN*

Herencia

La deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) eritrocítica se he-

reda en forma recesiva ligada al cromosoma X, lo que significa que los varones con el gen anormal manifiestan la deficiencia mientras que las mujeres portadoras son generalmente sanas. Esto explica porqué siendo una característica

* Instituto Nacional de la Nutrición.

† Académico numerario.

recesiva, no se expresa en la mujer heterocigota (portadora) mientras que sí lo hace en el varón homocigoto. La predominancia de varones entre los casos descritos por el doctor Sánchez Medal, 23 de 25 enfermos, se explica precisamente por la forma como se hereda el padecimiento y llama la atención el que se hallan encontrado dos mujeres con dicha deficiencia. Existen varias explicaciones posibles para este hecho, que a continuación serán analizadas utilizando como ejemplos algunas familias estudiadas sobre el particular.

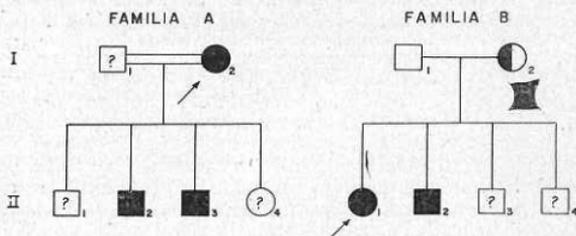
La primera posibilidad es que se trate de mujeres homocigotas para el gen anormal (presencia del gen en doble dosis), que se comportan igual al varón homocigoto y por lo tanto se esperaría que tuvieran idénticas alteraciones clínicas. Esta posibilidad debe tenerse en cuenta en la población estudiada, ya que se trata de un grupo en que los matrimonios consanguíneos no son raros¹ y la consanguinidad, aun cuando no modifica la frecuencia génica, sí aumenta la homocigocidad.

Un segundo mecanismo que puede explicar la presencia de una mujer deficiente es que sea homocigota para el gen anormal, igual que el varón. Esto puede ocurrir en mujeres que carecen de uno de sus gonosomas y por tanto presentan el síndrome de Turner. Al tener un solo cromosoma X, si éste porta el gen anormal, dicha persona tiene la deficiencia enzimática. De hecho, en mujeres con síndrome de Turner, la frecuencia de todos los padecimientos que se heredan en forma recesiva ligada al cromosoma X, aumenta considerablemente haciéndose similar a la que ocurre en los varones.²

Otro mecanismo capaz de explicar el fenómeno que estamos analizando es el de

la "lyonización". La hipótesis de Lyon³ señala que las mujeres heterocigotas para genes situados en el cromosoma X, son en realidad "mosaicos" celulares, de tal suerte que en cada célula del organismo está funcionando únicamente uno de los cromosomas X, ya sea el paterno o el materno. La decisión de cuál cromosoma X funciona, la toma el organismo en etapas tempranas de la embriogénesis y una vez que se ha tomado, todas las células hijas tienen inactivo el mismo cromosoma. La inactivación, ocurre al azar en cada célula, de tal suerte que aun cuando en la mayoría de las mujeres deja de funcionar en la mitad de las células el cromosoma paterno y en el resto el materno, en algunos casos podría inactivarse en todas las células el mismo cromosoma X. Tales mujeres serían homocigotas para los genes situados en el cromosoma X funcionante. Hay cierta evidencia de que esta explicación es aplicable para el caso de la G-6-PD en la especie humana.⁴

Los árboles genealógicos de las mujeres con deficiencia de G-6-PD mencionadas por Sánchez Medal, aparecen en la figura 1. Resulta fácil descartar la presencia de síndrome de Turner en la familia A, ya que el caso índice ha tenido cuatro hijos. En la familia B, no se ha descartado dicho padecimiento en el caso índice, pero fenotípicamente no tiene ninguno de los estigmas del síndrome de Turner. Para diferenciar entre la posibilidad de que la deficiencia obedezca a homocigocidad para el gen anormal o al fenómeno de "lyonización", sería indispensable estudiar a toda la familia. En la familia A, todos los hijos varones deberían estar afectados de ser la madre homocigota y si el hermano mayor fuera normal, descartaría



- ● VARON Y MUJER SIN ACTIVIDAD ENZIMATICA
 □ ○ VARON Y MUJER CON ACTIVIDAD ENZIMATICA NORMAL
 ◐ MUJER CON ACTIVIDAD ENZIMATICA INTERMEDIA
 ↗ CASOS INDICE ? SUJETOS NO INVESTIGADOS

1 Arboles genealógicos de dos familias con deficiencia en G-6-PD eritrocítica.

esta posibilidad. En la familia B el caso índice no puede ser homocigoto, ya que el padre es anormal y por lo tanto es un ejemplo de "Iyonización"; no se investigó si se trata de una hija ilegítima.

Datos epidemiológicos

En relación a la distribución de la deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en México, se han realizado varias encuestas al respecto y la mayor parte de los resultados han sido publicados.⁵⁻¹⁰ Conviene señalar aquí sin embargo, que las encuestas siempre se han realizado en varones, utilizando en todos los casos una prueba semicuantitativa de G-6-PD para identificar a los sujetos deficientes.¹¹ Además se hizo estudio electroforético en gel de almidón¹⁰ en el grupo de la costa Este del país y en el de judíos orientales. Este último grupo se estudió recientemente y por no haber sido publicados los resultados es necesario detallar algunos aspectos de la encuesta. Se investigaron dos de las escuelas judías de la ciudad de México, estudiando 50 alumnos de secun-

daria y preparatoria de una de ellas y 45 de la otra. Todos los sujetos son nacidos en México, pero los ancestros de los de la escuela A provienen en su gran mayoría de Siria y los de la escuela B de Grecia y Turquía. La distribución de grupos sanguíneos del sistema ABO en ambas escuelas aparece en el cuadro 1, observándose que las frecuencias génicas son muy parecidas a las de poblaciones similares estudiadas en otras partes del mundo¹² y que ambas se encuentran en equilibrio de Hardy-Weimberg. El resumen de todos los resultados encontrados en las diferentes encuestas, se puede apreciar en el cuadro 2.

Del análisis de los resultados es obvio que existen diferencias importantes en la frecuencia y tipo de variantes de la G-6-PD en México. No se encontraron en los descendientes de inmigrantes españoles e italianos, mientras que 4.21 por ciento de los judíos orientales tuvieron la variante mediterránea, lo que no sorprende en vista de los datos presentados por Sánchez Medal y por el análisis de la literatura al respecto.¹³

Cuadro 1 Distribución de los grupos sanguíneos del grupo ABO en dos escuelas judías de México en que predominan los ancestros nacidos en Siria, Turquía y Grecia

Escuela	No.	Frecuencia							X ² *	p
		Fenotípica (%)				Genotípica				
		A	B	O	AB	p	q	r		
A	50	42.0	8.0	40.0	10.0	0.29	0.08	0.63	2.8	>0.30
B	45	35.5	20.0	37.8	6.6	0.24	0.15	0.61	0.0	>0.99
A + B	95	39.0	14.0	39.0	8.0	0.27	0.11	0.62	0.9	>0.80

* Esta prueba se hizo comparando la frecuencia fenotípica observada con la teóricamente esperada, en base a la frecuencia génica obtenida.

Entre los 1 409 indígenas examinados, que pertenecen a 18 grupos lingüísticos diferentes, ocho resultaron deficientes, en toda probabilidad por tener la variante denominada A-. Estos ocho individuos eran costeños, dos de Oaxaca, dos de Tabasco y cuatro de Veracruz. El hecho de poseer la variante A-, característica de los africanos, más el antecedente histórico de inmigración africana en las costas del país¹⁴ hizo sospechar que su presencia entre los indígenas obedecía a mezcla con africanos que desde los primeros años de la Colonia fueron traídos a México.

Los resultados observados en los mestizos costeños, corroboraron la hipótesis de que la presencia de esta deficiencia enzimática es de origen africano. En efecto, en las mismas poblaciones se encontró la variante A+, también típica del africano y hubo gran paralelismo entre las frecuencias variables de la deficiencia enzimática con las de otros marcadores africanos^{9, 10} como son la hemoglobina S, el grupo sanguíneo V y la haptoglobina 2-1M. En otras palabras, en los sitios de alta prevalencia de la deficiencia, como en las costas de Guerrero y Tabasco (cua-

Cuadro 2 Resumen de las variantes de G-6-PD eritrocítica encontradas en distintas encuestas realizadas en México

Variedad de G-6-PD	Número sujetos	A-		A+		Mediterránea		Referencias
		No.	%	No.	%	No.	%	
Indígenas	1 409	8	0.57	—	—	—	—	8
"Españoles"	469	0	0.0	—	—	—	—	9
"Italianos" (chipilo)	82	0	0.0	—	—	—	—	7
Judíos orientales	95	0	0.0	0	0.0	4	4.21	Este trabajo
Mestizos:								
Costa de Oaxaca	1 095	7	0.64	—	—	—	—	5, 6
Costa de Guerrero	1 319	54	4.09	—	—	—	—	5, 6
Costa de Veracruz	375	4	1.06	5	1.33	0	0.0	10
Costa de Tabasco	160	6	3.75	4	2.50	0	0.0	10
Costa de Campeche	109	1	0.91	2	1.83	0	0.0	10

dro 2) se encontró una elevada frecuencia también de los otros "marcadores" africanos, mientras que dicha frecuencia disminuyó en las zonas de menor prevalencia de la deficiencia en G-6-PD eritrocítica.

En forma independiente de lo hasta ahora presentado, es pertinente señalar que en forma casual se encontró hace algunos años una nueva variante de G-6-PD eritrocítica, denominada G-6-PD México.¹⁵ Esta variante se encontró en un colaborador nuestro, originario de Tutu-tepec, Oaxaca y se caracteriza por tener una movilidad electroforética menor que la variante habitual tipo B y por poseer 20 por ciento de la actividad de aquella. Clínicamente no produce, aparentemente, sintomatología alguna y hasta el momento se ha encontrado en una sola familia.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la ayuda del doctor Isaac Berger en la realización de los estudios hechos en el grupo de judíos orientales, y también el impulso de la Fundación B. Gategno de la Universidad de Tel Aviv en la realización de esta fase del trabajo.

REFERENCIAS

1. Tsafirir, J. y Halbrecht, I.: *Consanguinity and marriage systems in the Jewish community in Israel*. Ann. Hum. Genet. 35:343, 1972.
2. Thompson, M.: *Genetic implications of heterozygosity of the X chromosome*. Can. J. Med. Cytol. 7:202, 1965.
3. Sutton, E.: *An Introduction to Human Genetics*. 2a. ed. Holt, Rinehart y Winston (Eds.). Nueva York, 1975, p. 70.

4. Davidson, R.; Nitowski, H.; y Childs, B.: *Demonstration of two populations of cells in the human female heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase variants*. Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.) 50:481, .
5. Lisker, R.; Loria, A.; Ibarra, S. y Sánchez-Medal, L.: *Estudios sobre algunas características hematológicas de la costa chicca de Oaxaca y Guerrero*. Salud Públ. (Méx.). 7:45, 1965.
6. Lisker, R.; Loria, A. y Córdova, M.: *Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. VIII. Hemoglobin S, G-6-PD deficiency and other characteristics in a malarial region*. Am. J. Hum. Genet. 17: 179, 1965.
7. Lisker, R.; Ruíz-Reyes, G.; López, G.; Peral, A. y Zárate, G.: *Características hematológicas hereditarias de la población mexicana. X. Estudio de una comunidad de origen italiano*. Rev. Invest. Clín. (Méx.). 18:11, 1966.
8. Lisker, R.; Zárate, G. y Loria, A.: *Studies on several genetic hematologic traits of Mexicans. IX. Abnormal hemoglobins and erythrocytic G-6-PD deficiency in several Indian tribes*. Blood. 27:824, 1966.
9. Lisker, R.; Loria, A. y Zárate, G.: *Studies on several genetic hematologic traits of the Mexican population. XIII. Red cell and serum polymorphisms in Spanish immigrants*. Acta Genet. 17:524, 1967.
10. Lisker, R.; Córdova, M. y Zárate, G.: *Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. XVI. Hemoglobin S and G-6-PD deficiency in the East Coast*. Am. J. Phys. Anthropol. 30:349, 1969.
11. Motulsky, A. y Campbell-Kraut, J.: *Population genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell*. En: *Genetic polymorphisms and geographic variations in disease*. Blumberg, B. (Ed.). Grune & Stratton, Nueva York, 1961, p. 166.
12. Mourant, A.; Kopec, A. y Domaniewska-Sobezak, K.: *The ABO blood groups. Comprehensive tables and maps of world distribution*. Blackwell Scient. Publ. Oxford, 1958, p. 12.
13. Kirkman, H.: *Glucose-6-phosphate dehydrogenase*. En: *Advances in Human Genetics 2*. Harris, H. y Hirschhorn, K. (Eds.). Plenum Press, Nueva York-Londres, 1971, p. 29.
14. Aguirre-Beltrán, G.: *La población negra de México*. Fuente Cultural, México, 1946.
15. Lisker, R.; Linares, C. y Motulsky, A.: *G-6-PD in Mexico. A new variant with enzyme deficiency, abnormal mobility and absence of hemolysis*. J. Lab. Clin. Med. 19:788, 1972.