

CLAUDIO CAÑIZARES PROAÑO*

**LAS HEMOGLOBINAS
HUMANAS.**

**LA HEMOGLOBINA
UNAM.**

**III CONSIDERACIONES
CLINICAS**

INTRODUCCIÓN

EN TRABAJOS anteriores hemos presentado consideraciones de tipo bioquímico, de laboratorio y de aspecto genético, relacionados con las hemoglobinas humanas en general, y la hemoglobina UNAM en particular^{3,4,5}.

En este trabajo vamos a presentar los aspectos clínicos relacionados con las hemoglobinopatías.

La hemoglobina humana es el pigmento respiratorio del hombre. La función que elle desempeña es la del transporte de O₂, asegurando una adecuada hematosis tisular. Para asegurar el correcto intercambio respiratorio la hemoglobina debe tener una estructura bioquímica normal. Cuando la estructura se altera puede causar anemia en algunos casos o puede también interferir en la correcta realización del proceso de oxidación y reducción de la molécula hemoglobínica causando estados de metahemoglobinemia conocidos como "Enfermedad negra" o cianosis congénita.

En otros casos la alteración estructural no se traduce por sintomatología alguna, cursando totalmente asintomática desde el punto de vista clínico.

CUADRO CLÍNICO DE LAS PERSONAS CON LA HEMOGLOBINOPATÍA UNAM,

Veamos ahora cuáles fueron los hallazgos clínicos encontrados en las personas afectadas:

* Investigador. Universidad Nacional de México. Hematólogo. Hospital de Hacienda.

TABLA I

Paciente	Sexo	Edad	Curso de la enfermedad
F. R. A. Hija 1	Fem.	19 años	crónico, anemia importante
Y. R. A. Hija 2	Fem.	17 años	crónico, anemia importante
R. R. A. Hija 10	Fem.	5 años	crónico, anemia discreta

TABLA II

Pruebas	Hija 1	Hija 2	Hija 10	Normales
Hemoglobina	4.2	4.5	10.5	13-15 g./100 ml.
Reticulocitos	15	13	5	1% eritrocitos
Bilirrubinas totales	0.8	0.8	0.8	hasta 1 mg./100 ml.
Estercobilinógeno	240	260		50-150 mg./24 horas
Autoanticuerpos	neg.	neg.	neg.	negativo
Fragilidad osmótica inicial	0.50	0.50	0.50	0.45% de NaCl
completa	0.25	0.25	0.25	0.30% de NaCl
Autohemólisis sin glucosa	0.80	0.80		0.05-0.50% de hemólisis
con glucosa	0.30	0.30		0.00-0.40% de hemólisis
Fragilidad mecánica	5	5		2-5% de hemólisis
Prueba de la acetilfenilhidracina	neg.	neg.	neg.	negativa
Dosificación de la Glucosa -6- fosfato dehidrogenasa (Motulsky)	normal	normal	normal	40-90 minutos
Electroferesis del hemolizado	anormal	anormal	anormal	Hemoglobinas A,F,A ₂
Cultivo faríngeo Estreptococo Hemolítico	positivo	positivo	negativo	negativo

El estudio de la identificación de la hemoglobina anormal se presentó en otro trabajo publicado³.

CONDICIONES CLÍNICAS GENERALES

Hemos dicho que tres tipos de estados clínicos pueden causar las hemoglobinopatías:

1. Anemia hemolítica.
2. Metahemoglobinemia.
3. Asintomática.

Por el cuadro clínico presentado por los pacientes afectados por la presencia de la hemoglobina UNAM se ve que sufrieron del primer tipo de alteración o sea de una anemia hemolítica.

I. ANEMIA HEMOLÍTICA

Hagamos algunas consideraciones sobre el particular. Para que se presente una anemia causada por la presencia de una hemoglobina anormal es necesario que la alteración del amino ácido de una de las cadenas esté en tal forma alterado que produzca una molécula hemoglobínica anormal que a su vez convierta al glóbulo rojo, que la contiene, en una estructura celular frágil. Esta fragilidad permitirá que los eritrocitos sean frágiles, es decir que puedan ser destruidos por el organismo con facilidad. Esta fragilidad puede ser de dos grados a saber:

a) Fragilidad importante que produce hemólisis espontánea.

b) Fragilidad discreta que no es suficiente para producir hemólisis importante, solamente predispone al glóbulo rojo para que sobre él actúen factores hemolizantes externos que lo alteren para que sea hemolizado. Estos factores potencialmente hemolizantes no afectarían a los glóbulos rojos normales.

Examinemos detenidamente cada una de estas características de fragilidad.

a) *Fragilidad importante que produce hemólisis espontánea:* La alteración bioquímica de la molécula hemoglobínica causada por la presencia de la hemoglobina anormal es a tal punto importante que determina que los glóbulos rojos alterados sean fácilmente destruidos por el sistema retículo endotelial. Estos cuadros se verían en las siguientes hemoglobinopatías:

Drepanocitosis por hemoglobina S.

Talasemia β por aumento en la hemoglobina F.

Hemoglobinopatías por hemoglobinas inestables.

La drepanocitosis: Se le conoce también con el nombre de siclemia. En este padecimiento la estructura hemoglobínica está alterada por la presencia de la hemoglobina S. En estos casos la alteración molecular está determinada por la substitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena β . Según los estudios de *Murayama*¹⁰ esta substitución hace que se forme un encadenamiento de los amino ácidos en el N terminal de cada una de las cadenas β , debido a ello el N terminal formará uniones no-covalentes (hidrófilas).

La estructura cíclica de las cadenas β que se forma por la alteración está en tal posición que determina que cuando la molécula de la hemoglobina es desoxigenada la cadena β se enlaza con la cadena α de la siguiente molécula hemoglobínica formando así encadenamientos sucesivos muy largos. Estos agregados toman forma semilunar birrefringente y son de un tamaño de 1 a 15 micras. Se denominan "tactoides". Estas formaciones son las que dan la forma de media luna a los eritrocitos alterados. Se sabe perfectamente que la formación de estos agregados intracelulares dependen de la tensión de oxígeno. La teoría de *Murayama* concuerda con los hallazgos de *Hahn* y *Gillespi* sobre tensión de oxígeno⁶ y de *Muirhead* y *Perutz* sobre la posición de las cadenas en el espacio⁹.

El fenómeno de la siclemia *in vivo* solamente lo produce la hemoglobina S, aunque *in vitro* se ha visto que también lo pueden producir las hemoglobinas 4, 1, *Georgetown*⁷.

La talasemia β : Se le conoce también con el nombre de anemia mediterránea. Nos ocuparemos de describir la talasemia B mayor un homocigótica que es la causa de los cuadros hemolíticos importantes. Se pensó alguna vez que esta alteración se debía mas bien a un defecto del núcleo porfirínico y no de la parte globínica, según lo afirmaron *Bannerman* y *col.*¹ pero esa idea no pudo ser sostenida y la abundante experimentación al respecto ha probado que es una enfermedad relacionada con una alteración globínica, es decir una hemoglobinopatía⁷.

Se supone que en estos casos la distribución de la hemoglobina F en los eritrocitos producidos en la médula no es pareja. Esto determina la producción de glóbulos rojos que contienen diversas cantidades

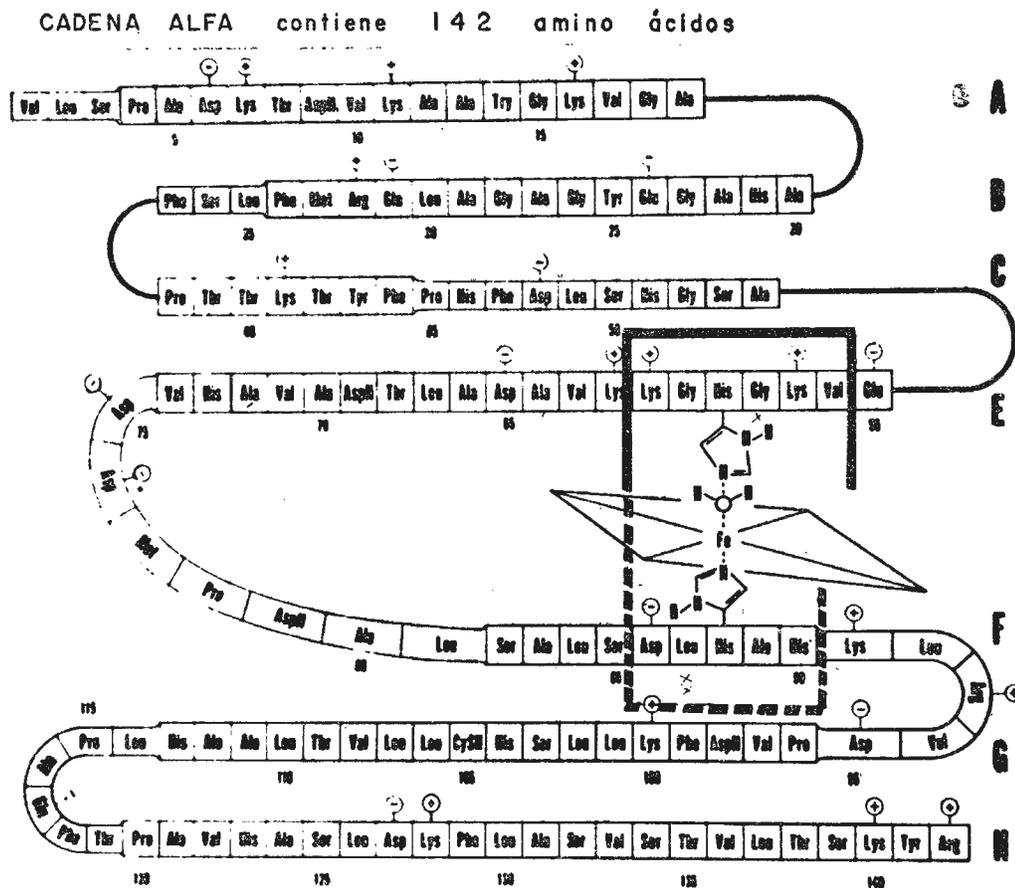


Fig. 1. se señala el "Centro Básico" de Braunitzer. Esquema: Sunderman modificado

de hemoglobina. Aquellos que tienen poca cantidad son fácilmente destruidos en la misma médula (eritropoyesis inefectiva) o en la sangre periférica (hemólisis).

La presencia de hemoglobinas inestables: Las hemoglobinas descritas como inestables son: Hemoglobina Zürich, Hemoglobina Ube 1, Hemoglobina Seattle, Hemoglobina St. Maryrs, Hemoglobina Köhn.

En estos casos la alteración molecular globínica se produce en la parte delicada de la cadena de amino ácidos. Esta parte ha sido llamada "centro básico" por Braunitzer².

El lugar de la alteración es semejante al de las alteraciones por hemoglobina M, sin embargo, el tipo de alteración es diferente, ya que en el caso de las hemoglobinas inestables no existe problema en la reducción de la molécula hemoglobínica sino que el problema en estos casos es que la alteración en el "centro básico" produce inestabilidad física de la molécula hemoglobínica dando fragilidad aumentada y por tanto problemas de hemólisis.

CADENA BETA contiene 146 amino ácidos

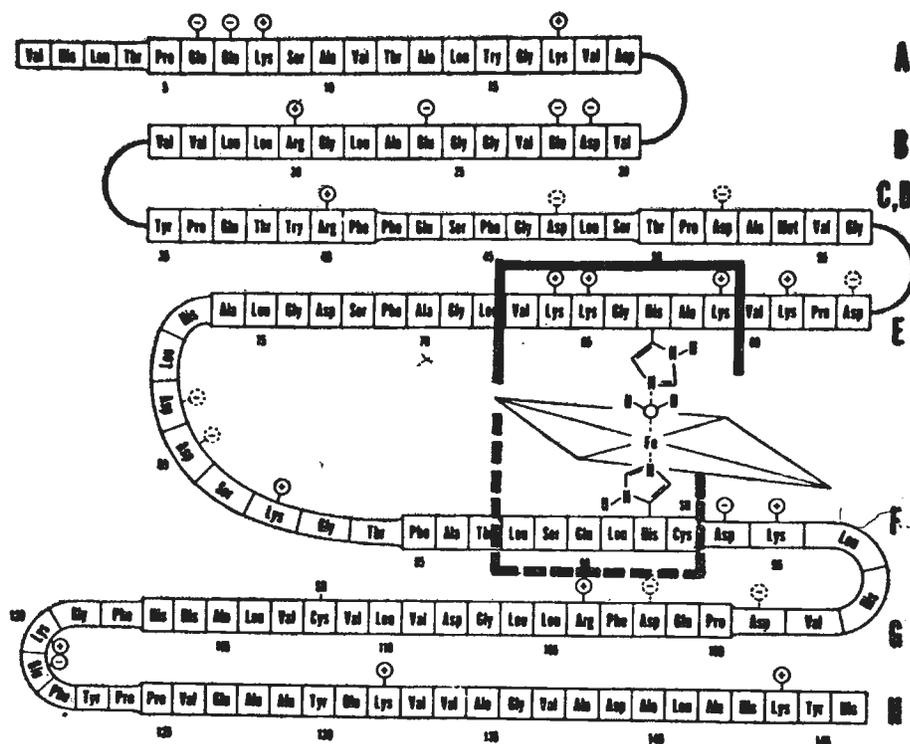


Fig. 2. se señala el "Centro Básico" de Braunitzer Esquema: Sunderman modificado

b) *Fragilidad que no produce hemólisis espontánea.* La hemólisis se produce solamente si se asocia un agente extraño potencialmente hemolisante. El agente extraño no afecta a las células normales. En estos casos el defecto molecular globínico propicia a que los eritrocitos sean hemolizados por el retículo endotelio si estos eritrocitos son previamente expuestos en el organismo a la acción de agentes potencialmente hemolizantes como sería una bacteria como el estreptococo B hemolítico. Este sería el caso de las personas afectadas por la hemoglobinopatía UNAM.

El estreptococo B hemolítico *per se* no es capaz de hemolizar en el organismo a los eritrocitos normales. Su actividad hemolizante solamente se ha probado *in vitro*. Es extraño entonces que algunos autores acepten al estreptococo B hemolítico como agente hemolizante *in vivo* ^{8, 11}. Nosotros hemos visto que la infección por este agente bacteriano por sí no es causa de anemia hemolítica.

En un estudio sacado de los archivos del departamento de bacteriología del Hospital de Hacienda, México, Distrito Federal: De 100 cultivos faríngeos tomados al azar el 27% de ellos presentaban estreptococo B hemolítico, sin embargo, ninguno de los pacientes infectados por esta bacteria presentaba anemia hemolítica ni hemoglobinopatía.

Este es un dato muy importante para concluir razonablemente que el estreptococo B hemolítico no es un agente hemolizante *in vivo*.

En los pacientes con hemoglobinopatía UNAM., vimos la siguiente evolución clínica. Inicialmente se aisló estreptococo B hemolítico del exudado faríngeo de estos pacientes cuando existía también una fuerte crisis hemolítica. Después se controló la infección con antibióticos y la crisis hemolítica disminuyó casi totalmente. Cuando la infección volvió a aparecer se volvió a presentar la crisis de hemólisis, desapareció nuevamente con los antibióticos. Posteriormente a los pacientes se les practicó amigdalectomía y la anemia hemolítica no se volvió a presentar, como tampoco la infección estrptocócica.

Considerando lo anteriormente expuesto se puede concluir que el estreptococo B hemolítico *per se* no es agente hemolizante *in vivo*. Por otra parte la hemoglobinopatía UNAM. tampoco es factor hemolizante *per se*. Se necesitaron asociar los dos factores para producir las crisis hemolíticas.

La hemoglobinopatía UNAM. predispone a que el agente bacteriano ataque al eritrocito aumentando su fragilidad propiciando la fácil destrucción de estas células por el sistema retículoendotelial.

II. METAHEMOGLOBINEMIA:

Otras de las alteraciones que puede causar una hemoglobina anormal es la metahemoglobinemia o "enfermedad negra". En estos casos el defecto bioquímico altera en tal forma la molécula globínica que no permite su correcta reducción y el hierro férrico no se convierte a ferroso⁷.

La metahemoglobinemia puede deberse a dos causas:

a) Defecto enzimático afectando al sistema de la metahemoglobina reductasa.

b) Por presencia de una hemoglobina anormal del tipo M.

Nosotros nos vamos a referir exclusivamente al segundo tipo de alteraciones, es decir a las metahemoglobinemias por la presencia de una hemoglobina anormal.

En este tipo de alteraciones de la molécula globínica el cambio de amino ácido se realiza en la parte del "centro básico" de *Braunitzer* del cual ya hablamos cuando tratamos de las hemoglobinas inestables. En estos casos la alteración produce dificultad en el proceso de reducción hemoglobínica; en esa forma se va acumulando hemoglobina oxidada (metahemoglobina) la cual no es funcional para el transporte del oxígeno, causando en último término cianosis.

Esta alteración cianótica puede estar presente desde los primeros días del nacimiento y puede ser confundida con una cardiopatía cianótica.

La alteración metahemoglobinémica determina una alteración en el espectro de absorción. Se han descrito muchas hemoglobinas de este tipo y se les conoce con el nombre genérico de hemoglobinas M. Entre las más importantes están las siguientes:

Hemoglobina M-Boston, M-Saskatoon, M-Milwaukee, M-Iwate, M-Kankakee, M-Emory, M-Kurume, M-Random, M-Chicago.

III. HEMOGLOBINOPATÍAS ASINTOMÁTICAS

Estas constituyen la mayoría de las hemoglobinopatías. En todos estos casos la presencia de la alteración molecular en la parte globínica no da sintomatología alguna. Estas hemoglobinas anormales fueron encontradas en estudios de población.

RESUMEN

Se hacen consideraciones relacionadas con las alteraciones clínicas que puede causar en un individuo la presencia de una hemoglobina anormal. Se presentan además consideraciones especiales en lo relacionado a la sintomatología de los pacientes con la hemoglobinopatía, UNAM.

SUMMARY

Clinical considerations about the abnormal hemoglobins are presented in this paper. Three clinical situations could be seen in this type of alterations:

1. Hemolytic anemia.
2. Methaemoglobinemia.
3. No symptoms.

Hemolytic anemia was present in the patients with the abnormal hemoglobin UNAM. In these persons the anemia appeared only when they were infected by hemolytic streptococci. The bacteria and the abnormal hemoglobin had to be associated in order to produce the hemolytic anemia. Separately they did not give any clinical alteration.

REFERENCIAS

1. Bannerman, R. M., Grinstein, M. y Moore, C. V.: Brit. J. Haemat. 5: 102, 1959.
2. Braunitzer, G. y Rudloff, V.: Deut. Med. Wochschr. 87: 959, 1962.
3. Cañizares, C. y Varela, R.: Bol. Inst. Est. Med. Biol. Mex. 23: 75, 1965.
4. Cañizares, C.: Rev. Fac. Med. Méx. 7: 815, 1965.
5. Cañizares, C.: Rev. Fac. Med. Méx. 8: 23, 1966.
6. Hahn, E. V. y Gillespi, E. B.: Arch. Intern. Med. 39: 233, 1927.
7. Huehns, E. R. y Shooter, E. M.: J. Med. Genet. 2: 48, 1965.
8. Kracke, R. R.: *Diseases of the Blood*. Lippincott Co. Philadelphia, 1941, Pág. 239.
9. Muirhead, H. y Perutz, M. F.: Nature (Lond.) 199: 633, 1963.
10. Murayama, M.: Nature (Lond.) 202: 258, 1964.
11. Sturgis, C. C.: *Hematology*. Charles Thomas. Springfield Ill., 1948, pag. 92.