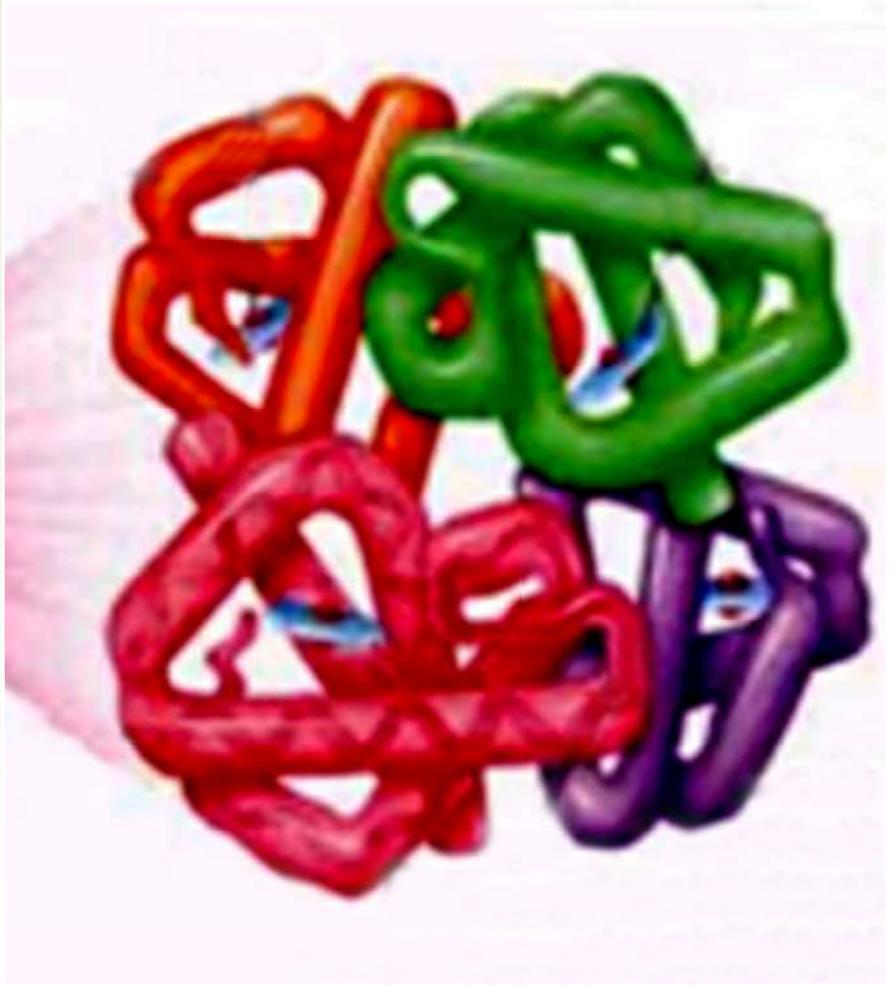




# HEMOGLOBINA

Cátedra de Bioquímica – Facultad de Medicina UNNE

2008



**Brandan, Nora**  
Profesora Titular. Cátedra de  
Bioquímica. Facultad de Medicina.  
UNNE

**Aguirre, María Victoria**  
Profesora Adjunta. Cátedra de  
Bioquímica. Facultad de Medicina.  
UNNE

**Giménez, Cynthia Elizabeth**  
Ayudante de Alumno por concurso.  
Cátedra de Bioquímica. Facultad de  
Medicina. UNNE

*La Hemoglobina es una proteína globular, que se encuentra en grandes cantidades dentro de los glóbulos rojos y es de vital importancia fisiológica, para el aporte normal de oxígeno a los tejidos. Varios son los genes que determinan su biosíntesis. El estudio de su estructura molecular y fisiología ha llamado la atención de innumerables investigadores; de su estudio se han derivado descubrimientos de gran utilidad. La mayoría de las variantes de la hemoglobina resulta de la sustitución puntual de un aminoácido por otro. Hasta 1992, el Centro Internacional de Información sobre Hemoglobinas había reunido las 640 variantes de esta molécula, pudiendo agregarse además, que las hemoglobinopatías, particularmente las que se acompañan de trastornos clínicos y las talasemias son habituales. Tan solo en EEUU se ha calculado que existen 8 millones de personas con alguna variante de la hemoglobina.*

Definición.....	página 1
Estructura .....	página 1
Genética y Síntesis.....	página 1
Transporte de O <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub> .....	página 2
Efecto Bohr.....	página 3
2,3DPG.....	página 4
Hemoglobinas Anómalas.....	página 4
Bibliografía.....	pagina 9

## DEFINICION

La hemoglobina (HB) es una proteína globular, que está presente en altas concentraciones en los glóbulos rojos y se encarga del transporte de  $O_2$  del aparato respiratorio hacia los tejidos periféricos; y del transporte de  $CO_2$  y protones ( $H^+$ ) de los tejidos periféricos hasta los pulmones para ser excretados. Los valores normales en sangre son de 13 – 18 g/ dl en el hombre y 12 – 16 g/ dl en la mujer.

## ESTRUCTURA

La hemoglobina es una proteína con estructura cuaternaria, es decir, está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas (fig. 1): dos  $\alpha$  y dos  $\beta$  (**hemoglobina adulta- HbA**); dos  $\alpha$  y dos  $\delta$  (forma minoritaria de **hemoglobina adulta- HbA<sub>2</sub>**- normal 2%); dos  $\alpha$  y dos  $\gamma$  (**hemoglobina fetal- HbF**). En el feto humano, en un principio, no se sintetizan cadenas alfa ni beta, sino zeta ( $\zeta$ ) y epsilon ( $\xi$ ) (**Hb Gower I**). Al final del primer trimestre las subunidades  $\alpha$  han reemplazado a las subunidades  $\zeta$  (**Hb Gower II**) y las subunidades  $\gamma$  a los péptidos  $\xi$ . Por esto, la HbF tiene la composición  $\alpha_2\gamma_2$ . Las subunidades  $\beta$  comienzan su síntesis en el tercer trimestre y no reemplazan a  $\gamma$  en su totalidad hasta algunas semanas después del nacimiento.

Las cadenas polipeptídicas alfa contienen 141 aminoácidos, las no alfa 146 ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) y difieren en la secuencia de aminoácidos. Se conoce desde hace décadas la estructura primaria de las cuatro cadenas de Hb normales. La estructura secundaria es muy similar: cada una exhibe 8 segmentos helicoidales designados con las letras A a la H. Entre ellos se encuentran 7 segmentos no helicoidales. Cada cadena  $\alpha$  está en contacto con las cadenas  $\beta$ , sin embargo, existen pocas interacciones entre las dos cadenas  $\alpha$  o entre las dos cadenas  $\beta$  entre sí.

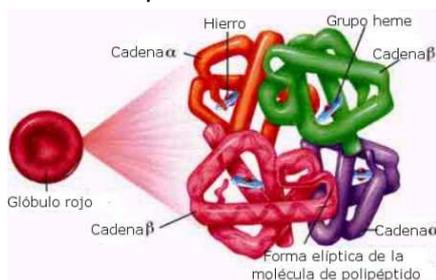


Figura 1

Las cuatro cadenas polipeptídicas de la Hb contienen cada una un grupo prostético, el Hem, un tetrapirrol cíclico (fig. 2), que les proporciona el color rojo a los hematíes. Un grupo prostético es una porción no polipeptídica que forma parte de una proteína en su estado funcional. El átomo de hierro se encuentra en estado de oxidación ferroso (+2) y puede formar 5 o 6 enlaces de coordinación dependiendo de la unión del oxígeno a la Hb (oxiHb, desoxiHb). Cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina en un plano horizontal. El quinto enlace de coordinación se realiza con el nitrógeno del imidazol de una histidina denominada *histidina proximal*. Finalmente, el sexto enlace del átomo ferroso es con el  $O_2$ , que además está unido a un segundo imidazol de una histidina denominada *histidina distal*. Tanto el quinto como el sexto enlace se encuentran en un plano perpendicular al plano del anillo de porfirina. La parte porfirínica del Hem se sitúa dentro de una bolsa hidrofóbica que se forma en cada una de las cadenas polipeptídicas.

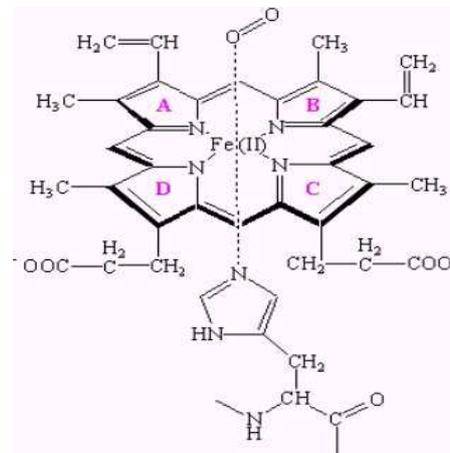


Figura 2

Cuando una proteína está con su grupo prostético se denomina **holoproteína**, y cuando está sin este, se lo denomina **apoproteína**. Además por poseer un grupo prostético se dice que la Hb es una proteína **conjugada**, es una **hemoproteína**.

## GENETICA Y SÍNTESIS DE Hb

La biosíntesis de la Hb guarda estrecha relación con la eritropoyesis. La expresión genética y el contenido de Hb acompañan la diferenciación de las unidades formadoras de colonias eritroides (UFC-E) en precursores eritroides. Cada una de las cadenas polipeptídicas de la Hb cuenta con genes

propios:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ . Los genes  $\alpha$  y  $\beta$  son independientes y se ubican en cromosomas distintos (fig. 3). El grupo  $\alpha$ , se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 y contiene además los codificadores de la cadena  $\zeta$ . El grupo  $\beta$  se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 e incluye a los genes de las cadenas  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ .

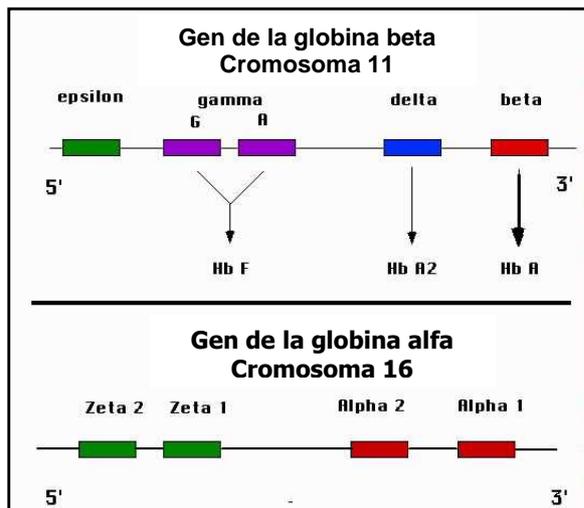


Figura 3

Todos los genes funcionales de la globina comparten una estructura general que consiste en 3 exones (secuencias codificadoras) y 2 intrones o sectores interpuestos (secuencias que no se traducen). Existen dos secuencias claves en la iniciación de la transcripción: TATA y CAT; las mutaciones que las afectan limitan la transcripción de ARNm. La porción distal del tercer exón (AATAAA) finaliza la transcripción. La transcripción primaria del ARNm incluye copias de toda la secuencia del ADN genómico (intrones y exones). Antes de su transporte al citoplasma se procesa por clivaje del extremo 5', hay separación de las secuencias transcriptas de los intrones y poliadenilación del extremo 3'. Los puntos de consenso son secuencias de nucleótidos adyacentes que perfeccionan la síntesis del ARNm. Las mutaciones que involucran tanto los puntos de unión, así como los de consenso, alteran la separación y crean ARNm anormales.

La causa más común de las hemoglobinopatías es la mutación puntual, es decir, la sustitución de un nucleótido de ADN por otro, lo que modifica el código genético y puede inducir un cambio en un aminoácido de la globina resultante.

La traducción es un proceso ribosómico, en donde se sintetiza una cadena polipeptídica de acuerdo al patrón de codones del ARNm. La terminación se produce cuando se llega a un codón de finalización UAA, la cadena polipeptídica se completa y se separa del ribosoma. Los polipéptidos libres forman de inmediato dímeros  $\alpha\beta$  y tetrámeros  $\alpha_2\beta_2$ .

El grupo Hem se sintetiza en virtualmente todos los tejidos, pero su síntesis es más pronunciada en la médula ósea y el hígado, debido a la necesidad de incorporarlo en la Hb y los citocromos, respectivamente. Es una molécula plana que consta de un hierro ferroso y un anillo tetrapirrólico, la protoporfirina III o IX. El Hem es un factor fundamental en la regulación de la tasa de síntesis de la globina. Su principal efecto se ejerce en la iniciación de la traducción, donde bloquea la acción de un inhibidor de la producción de globina. También participa en la transcripción y el procesamiento del ARNm.

Normalmente los eritrocitos envejecidos se degradan hacia el día 120 de vida en la médula ósea, el hígado y el bazo. En algunas circunstancias sin embargo, los eritrocitos sufren lisis intravascular, liberando Hb, que puede ser tóxica para los tejidos a menos que se remueva rápidamente. La *haptoglobina* (Hp) es una proteína plasmática que une Hb libre, a través de la formación de un complejo Hp-Hb. Este complejo es reconocido a través de una proteína situada en la superficie de los macrófagos y monocitos denominada CD163, permitiendo su digestión y la seguida liberación de hierro y bilirrubina.

## TRANSPORTE DE OXIGENO Y DIÓXIDO DE CARBONO

Como ya se ha mencionado la hemoglobina es el transportador de  $O_2$ ,  $CO_2$  y  $H^+$ . Se sabe que por cada litro de sangre hay 150 gramos de Hb, y que cada gramo de Hb disuelve 1.34 ml de  $O_2$ , en total se transportan 200 ml de  $O_2$  por litro de sangre. Esto es, 87 veces más de lo que el plasma solo podría transportar. Sin un transportador de  $O_2$  como la Hb, la sangre tendría que circular 87 veces más rápido para satisfacer las necesidades corporales.

La relación entre la tensión de  $O_2$  y la saturación de la Hb se describe mediante la curva de saturación de la oxiHb. La curva de disociación de la hemoglobina es sigmoidea



Cuando el  $\text{CO}_2$  llega al eritrocito se dan dos situaciones: la primera es que el  $\text{CO}_2$  reacciona con el  $\text{H}_2\text{O}$ , reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, produciendo  $\text{H}_2\text{CO}_3$  en un 90%. La segunda es que el  $\text{CO}_2$  en un 7%, se une a la Hb generando carbaminoHb.

El ácido carbónico pasa automáticamente a  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{H}^+$ . El  $\text{H}^+$  generado se incorpora a la desoxiHb, esto genera  $\text{HbH}^+$ , proceso facilitado por el efecto Bohr (fig. 7). La Hb retiene  $2\text{H}^+$  por cada molécula de  $\text{O}_2$  que pierde. El  $\text{HCO}_3^-$  por su parte, difunde a través de la membrana eritrocitaria y en parte se intercambia con iones  $\text{Cl}^-$  del plasma, mecanismo denominado *desplazamiento del cloruro*. Así se transporta la mayoría del  $\text{CO}_2$ . El restante, se transporta como  $\text{CO}_2$  disuelto (5%) y como reacción del  $\text{CO}_2$  con los grupos amino de la Hb, donde se generan entre 1 y 2 equivalentes de  $\text{H}^+$ .

En los pulmones se da el proceso inverso, el oxígeno se une a la desoxiHb y los  $\text{H}^+$  se liberan. El  $\text{HCO}_3^-$  que esta en sangre entra al eritrocito, y sale el  $\text{Cl}^-$ . El  $\text{H}^+$  reacciona con el  $\text{HCO}_3^-$  y forma el ácido carbónico, este se desdobra en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . El  $\text{CO}_2$  es exhalado y el agua sale a favor de gradiente, a medida que aumenta su concentración. Este fenómeno reversible que se da en el eritrocito, entre pulmón y tejidos es lo que se conoce como *efecto Bohr*.

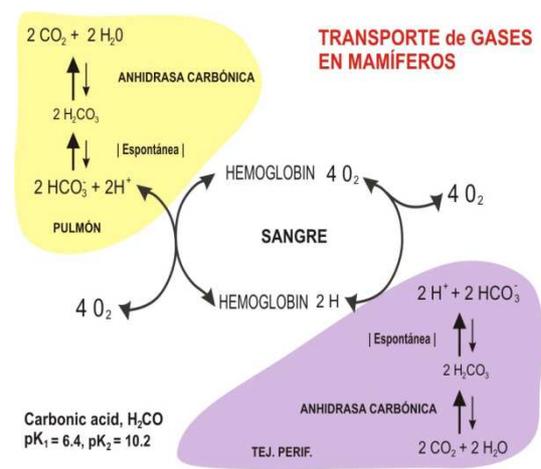


Figura 6

## 2,3 DPG (DIFOSFOGLICERATO)

El 2,3 DPG se forma a partir del 1,3 DPG, que es un intermediario de la vía glucolítica. Este compuesto fosforilado se encuentra en grandes cantidades en el eritrocito.

El 2,3 DPG funciona como un efector alostérico para la Hb. En la conformación desoxi existe una cavidad lo suficientemente grande para admitir al 2,3 DPG entre las cadenas beta. Este compuesto estabiliza a la forma T de la Hb al formar enlaces cruzados con las cadenas beta. Las variaciones de la concentración del 2,3 DPG desempeñan un papel fundamental en la adaptación a la hipoxia, de manera que en la hipoxemia aumenta este compuesto y la afinidad por el oxígeno declina y el aporte a los tejidos se facilita.

## HEMOGLOBINAS ANORMALES

Se denomina **hemoglobinopatía** a cierto tipo de defecto de carácter hereditario, que tiene como consecuencia una estructura anormal en una de las cadenas de las globina de la molécula de hemoglobina. Sin embargo, suele reservarse el término Hemoglobinopatías para las anomalías de la Hb producidas por el simple cambio de un aminoácido en una de las cadenas de globina; el término talasemias se reserva para las hemoglobinopatías debidas a la falta de síntesis, total o parcial, de una cadena completa de globina.

En la actualidad se conocen más de 600 hemoglobinopatías, aunque no todas producen problemas clínicos. Las hemoglobinopatías por afectación de la cadena beta son algo más frecuentes que las de la alfa.

Las talasemias (palabra que deriva del griego *thalassa*, mar) son frecuentes en el área mediterránea, en la población africana, el subcontinente indio y el sudeste asiático. Se debe a la herencia de uno o dos alelos patológicos de uno o varios genes de los cromosomas 11 y 16 (todos recibimos dos copias de un gen, una copia procedente del padre y otra de la madre, a cada una de esas copias se le llama alelo). Probablemente sea la enfermedad genética más frecuente.

## CLASIFICACION DE LAS HEMOGLOBINOPATIAS

Existen cinco clases principales de hemoglobinopatías:

1. hemoglobinopatías Estructurales: Hb con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función o de las propiedades físicas o químicas.

- A)- Polimerización anómala de la Hb: HbS.
- B)- Afinidad por el O<sub>2</sub> alterada:
- Alta afinidad: Policitemia
  - Baja afinidad: Cianosis, pseudoanemia.
- C)- Hb que se oxidan fácilmente:
- Hb inestables: Anemia Hemolítica, Ictericia.
  - Hb M: metahemoglobinemia, Cianosis.
2. Talasemias:
- A)- Talasemia alfa
- B)- Talasemia beta
- C)- Talasemias delta-beta, gamma-delta-beta, alfa-beta.
3. Variantes de la Hb talasémicas: Hb estructuralmente anormal vinculada con la herencia de un fenotipo talasémico:
- A)- Hb E
- B)- Hb Constant Spring
- C)- Hb Lepore
4. Persistencia hereditaria de la Hb fetal: persistencia en adultos de concentraciones altas de HbF
5. Hemoglobinopatias adquiridas:
- A)- Metahemoglobinemia debida a exposición a tóxicos.
- B)- Sulfohemoglobina debida a exposición a tóxicos.
- C)- Carboxihemoglobina
- D)- Hb H en eritro leucemia
- E)- Hb F altas en estado de estrés eritroide y displasia de médula ósea

## TALASEMIAS

Los dos tipos principales de talasemia se denominan talasemia alfa y talasemia beta. Los individuos afectados por el primer tipo no producen suficiente cantidad de globina alfa y los afectados por el segundo, de globina beta. A su vez, cada uno de estos tipos de talasemia puede adoptar formas diferentes, con síntomas que van de leves a severos. Los términos “mayor, menor, intermedia y mínima”, utilizadas para indicar la gravedad de las manifestaciones clínicas, no necesariamente indican Heterocigota u Homocigota.

Las talasemias mas importantes se heredan por genes autosómicos recesivos.

Tanto la alfa como la beta talasemia ocasionan disminución de la Hb dentro del eritrocito, lo que da lugar a una disminución del color (hipocromia) y del tamaño (microcitica) del hematíe. Otras talasemias descriptas son la delta y la gamma, de escasa frecuencia.

ALFA TALASEMIAS: Son cuatro los genes que controlan la producción de la globina alfa y la cantidad de genes faltantes o anormales determina la severidad de la enfermedad (cuadro 1). El principal mecanismo por el que se producen las alfa talasemias es la deleción o pérdida total de un gen. Las formas no delecionales son menos frecuentes y obedecen a mutaciones, alteraciones en la transcripción del ARN o producción de ARN anómalo.

- **Perdida en un solo gen alfa:** En este caso no existe manifestación clínica. Solo se diagnostica mediante técnicas complejas de análisis de ADN.
- **Perdida de dos genes alfa:** produce un cuadro denominado talasemia menor o rasgo talasemico; no suele provocar problemas de salud importantes pero los individuos afectados pueden padecer una ligera anemia y transmitir la enfermedad a sus descendientes.
- **Perdida de tres genes alfa:** constituye la denominada enfermedad de Hb H, esto produce anormalidades en los glóbulos rojos que derivan en su destrucción rápida. En esta enfermedad la producción de Hb A va de 25 a 30%.en el adulto, la cadenas beta sin pareja se acumulan y forman tetrámeros  $\beta_4$ , denominadas Hb H. Es frecuente en China e Indonesia y se han descrito también algunos casos en Italia y Sudamérica y en España. Cursan con un cuadro clínico de anemia hemolítica de intensidad moderada exacerbada por infecciones o por la ingesta de algunos medicamentos oxidantes, y moderada esplenomegalia. Es frecuente la supervivencia hasta la etapa media de la edad adulta, sin transfusiones.
- **Perdida de cuatro genes alfa:** es la denominada talasemia grave o mayor en la cual se produce la muerte del niño durante la gestación o en el periodo que sigue al parto. Esta enfermedad es incompatible con la vida del niño. Como la síntesis de la cadena alfa falla la HbA y la HbF disminuyen y en su lugar aumentan la Hb de Bart (cuatro cadenas gamma), que tiene una extraordinaria afinidad por el O<sub>2</sub>, y

casi no lo suministra a los tejidos, causando asfixia y muerte; o la Hb H (cuatro cadenas beta).

Cuadro 1	
GRADO	MANIFESTACIONES
Perdida de 1 gen $\alpha$	Paciente sano. No presenta manifestaciones clínicas ni anemia.
Perdida de 2 genes $\alpha$ (Talasemia menor)	El paciente puede presentar una ligera anemia.
Perdida de 3 genes $\alpha$ (Enfermedad de Hemoglobina H)	El paciente presenta anemia con glóbulos rojos de menor tamaño.
Perdida de 4 genes $\alpha$ (Talasemia mayor o grave)	Produce la muerte del feto durante la gestación o después del parto.

**BETA TALASEMIAS:** Las beta talasemias son el resultado de la falta de síntesis de las cadenas beta de globina (cuadro 2).

▪ **Beta talasemia heterocigota o menor (rasgo talasémico):** aparece cuando sólo está afectada una de las copias del gen que codifica la cadena. Es la mutación del gen beta, caracterizada por una hematócrita elevada, con concentración de hemoglobina normal o disminuida y generalmente presenta un aumento de la Hb A<sub>2</sub>. Las personas portadoras de talasemia menor, no presentan manifestaciones clínicas, aunque en ocasiones pueden tener una ligera anemia que se pone de manifiesto al realizar un análisis. Los glóbulos rojos de los portadores del rasgo talasémico son más pequeños de lo normal. La talasemia menor está presente desde el nacimiento, permanece durante toda la vida y puede transmitirse de los padres a los hijos.

▪ **Beta Talasemia Homocigota O Mayor (Anemia De Cooley):** Es la forma más grave anemia congénita. La talasemia homocigótica, es en la que las dos copias del gen para una cadena de la hemoglobina son defectuosas, ocurre cuando no se sintetizan cadenas. Dependiendo de las mutaciones genéticas beta, se producirá una cantidad nula o muy escasa de

cadenas beta, y un menor o mayor número de cadenas alfa.

La talasemia mayor es una anemia hereditaria grave. Los pacientes afectados con esta anomalía no pueden fabricar suficientes glóbulos rojos y requieren frecuentes transfusiones de sangre. La enfermedad se manifiesta durante los primeros meses de vida, habitualmente entre el tercer y octavo mes. Estos pacientes presentan palidez, alteraciones del sueño, rechazo de los alimentos y vómitos. Desarrollan hemosiderosis (depósito en todos los tejidos del hierro liberado tras la hemólisis). Es frecuente la presencia de cálculos biliares por la hemólisis crónica. Adquieren un color pardo-verdoso por la anemia, la ictericia (la hemólisis libera bilirrubina que produce un color amarillo en la piel y mucosas) y la hemosiderosis. Se detiene el crecimiento, se retrasa la pubertad. Y finalmente se produce un fallo cardíaco.

Actualmente algunos pacientes pueden también ser tratados, e incluso curados, mediante un trasplante de médula ósea.

▪ **Beta Talasemia Intermedia:** Se designa así al síndrome talasémico de moderada intensidad, que condiciona la aparición de una anemia leve y alteraciones óseas. Presentan sintomatología clínica y requieren transfusiones de sangre durante alguna época de su vida, pueden desarrollar hemosiderosis.

Sus manifestaciones no son tan graves como en los pacientes afectados de la forma mayor de la enfermedad.

Cuadro 2	
GRADO	MANIFESTACIONES
Intermedia (Síndrome Talasémico)	Presenta anemia y alteraciones óseas.
Mayor (Anemia de Cooley)	Producción escasa o nula de cadenas $\beta$ y un mayor o menor número de cadenas $\alpha$ . Se detecta en los primeros meses de vida, en donde el niño no puede producir hemoglobina.

## VARIANTES ESTRUCTURALES TALASEMICAS:

▪ **Hb Lepore:** ( $\alpha_2(\delta\beta)_2$ ) surge de un entrecruzamiento y recombinación desigual que fusiona el extremo proximal del gen beta con el extremo distal del gen delta estrechamente ligado a él. El cromosoma resultante contiene el gen  $\delta\beta$  fusionado.

▪ **Hb E:** ( $\alpha_2\beta_2$  26 Glu--->Lys) es extremadamente común en Camboya, Tailandia y Vietnam. Es ligeramente inestable pero no lo suficiente como para acortar significativamente la vida de los glóbulos rojos. Los heterocigotos son similares a los que tienen un rasgo talasémico  $\beta$  leve. Los homocigotos presentan anomalías algo más intensas, pero son asintomático.

▪ **Persistencia Hereditaria de la Hb Fetal:** se caracteriza por la síntesis ininterrumpida de concentraciones altas de Hb F en la edad adulta.

No son detectables efectos nocivos ni anemia, incluso cuando toda la Hb producida es Hb F.

## HEMOGLOBINOPATIAS

### HEMOGLOBINOPATIAS ESTRUCTURALES

▪ **Hb S:** también llamada *anemia Falciforme o Drepanocítica*. En 1949, Pauling descubrió que en la anemia falciforme había alteración en la molécula de Hb. Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, ya que es necesario que el individuo sea homocigoto para tener la enfermedad. Esta enfermedad que se encuentra con frecuencia en personas de raza negra y su mestizaje (cuadro 3), debido a que son portadoras de la hemoglobina S en su forma homocigoto (HbSHbS). Sin embargo, también puede presentarse como heterocigoto, es decir HbA y HbS produciendo tal rasgo falciforme y una resistencia a la malaria.

En esta patología se produce un cambio de aminoácido en la posición 6 de beta globina normal, cambiando ácido glutámico por valina, lo que disminuye la solubilidad de la proteína, de tal manera que la hemoglobina S forma polímeros produciendo un glóbulo rojo en

forma de hoz, cuando han liberado el oxígeno (fig. 7).

**Cuadro 3**

### Distribución de hemoglobinopatías en niños por raza (n=63)

RAZA	Nº	%
Blanco	4	6.3
Negro	49	77.7
Mestizo	10	16.0

Cuadro 3: estudio realizado en la Clínica de Hematología Infantil del Hospital Universitario del Valle, Cali.

Estos glóbulos rojos falciformes no son flexibles y forman tapones en los vasos sanguíneos pequeños, produciendo una interrupción de la circulación de la sangre que puede dañar los órganos de cualquier parte del cuerpo. En un estudio realizado por Robert Hebbel y sus colaboradores, demostraron que el componente hemo de la hemoglobina tiende a liberarse de la proteína debido a episodios repetidos de la polimerización de la hemoglobina S. Algunos de estos grupos hemo libres tienden a alojarse en la membrana de los hematíes, el hierro de este grupo promueve la formación de componentes muy peligrosos llamados especies reactivas de oxígeno. Estas moléculas dañan los componentes lipídicos y proteicos de la membrana de los glóbulos rojos, produciendo su destrucción (hemólisis).

Por lo tanto, en la anemia falciforme se incrementa la hemólisis y desciende el valor de la hemoglobina y el hematocrito, es decir que se presenta como una anemia hemolítica crónica, donde las manifestaciones clínicas se inician a los seis meses de edad.

Hay un mayor número de reticulocitos en sangre a causa de la hemólisis.

El balance entre vasoconstrictores y vasodilatadores se altera a favor de los primeros y el flujo de la sangre se hace lento. También se observan trastornos en el crecimiento y desarrollo del niño. Generalmente se observan retardos en la maduración sexual.

La vasooclusión posee manifestaciones diversas: isquemia dolorosa, microinfartos, crisis de secuestro esplénico (que puede ser causa de muerte súbita en niños), neovascularización, necrosis de órganos isquémicos afectados, entre otras.



Figura 7

### RASGO DREPANOCITICO O FALCIFORME:

Las personas portadoras de la Hb S suelen ser asintomáticos. La anemia y las crisis dolorosas son raras. Las cifras y la morfología sanguínea son normales. Su desarrollo físico, actividad y longevidad son normales. No obstante, en algunas circunstancias especiales de anoxia pueden ocasionalmente presentar complicaciones. Un síntoma poco frecuente, pero muy característico es la hematuria (sangre en orina) asintomática, que a menudo se observa en varones adolescentes.

- **Hemoglobinopatía C:** se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena beta por lisina. Es una hemoglobinopatía propia del África Occidental, característica de la raza negra. El estado homocigoto (CC) se caracteriza por una ligera anemia hemolítica crónica con esplenomegalia; la vida media del eritrocito esta disminuida y en la circulación se forman microsferocitos. El estado heterocigoto (AC) no produce trastorno alguno.
- **Metahemoglobinemias- Hb M:** La metahemoglobina (ferrihemoglobina) es un derivado de la hemoglobina en que el hierro ferroso se oxida a su forma férrica, lo que origina un color azulado pardo, similar a la cianosis de la piel. La metahemoglobina forma parte de la hemoglobina "inactiva"; es incapaz de combinarse de modo reversible con el oxígeno y monóxido de carbono, además desvía la curva de disociación oxígeno en el sentido de un aumento de su afinidad por este y entorpece por tanto su transporte desde la sangre a los tejidos. Así, cantidades anormales de metahemoglobinemia, causarán una "anemia" funcional con cianosis (debido a la

capacidad reducida de la sangre para transportar oxígeno). La metahemoglobinemia congénita se hereda como rasgo autosómico dominante; es consecuencia de mutaciones de la globina que estabiliza al Fe en el estado ferrico (Por ejemplo: Hb M. Iwata-  $\alpha 87$  His--- > Tyr), o por mutaciones que merman las enzimas que reducen la metahemoglobina a Hb. La Metahemoglobinemia adquirida se debe a toxinas que oxidan el Fe del hemo, en particular los compuestos que tienen nitratos y nitritos.

Algunos pueden presentar moderada policitemia que intenta compensar las necesidades de transportación de oxígeno tisular. En otros pacientes un ligero retardo mental puede acompañar su evolución. La metahemoglobinemia tóxica si aparece rápidamente produce síntomas de anoxia. Con cifras de 20 a 30 % aparece fatiga, disnea, taquicardia, cefalea, lipotimia, náuseas y vómitos, aunque algunos de estos síntomas son propios del agente causal. Con concentraciones mayores de 55 % se presentan estupor y letargo. Por encima de 70 % de metahemoglobinemia es mortal.

- **Carboxihemoglobina:** El cuerpo humano produce de forma continua pequeñas cantidades de CO, como uno de los productos finales del catabolismo de la hemoglobina y otros grupos hemo. De esta manera es normal que en un individuo sano exista una saturación de carboxihemoglobina del 0.4-0.7%, o que en situación de anemia hemolítica aumente la producción endógena de CO, llegando a una saturación de carboxihemoglobina del 4-6%. Se forma al desplazar un átomo de hierro estableciendo, el CO, una fuerte unión con la hemoglobina. La afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina, es 250 veces mayor que la del oxígeno. El monóxido de carbono unido a la hemoglobina provoca una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina.

Los diferentes niveles de carboxihemoglobina pueden provocar diferentes tipos de efectos en los individuos afectados, tales como dificultades respiratorias y asfixia. La transformación del 50% de hemoglobina en carboxihemoglobina puede conducir a la muerte. Los síntomas típicos son mareos, dolor de cabeza concentrado, náuseas, sonoridad en los oídos y golpeteo del corazón (latidos intensos).

HEMOGLOBINAS INESTABLES

▪ **Anemia hemolítica Congénita de Cuerpos de Heinz (AHCCH):** desde la década de los 50 se conocían en Hematología casos clínicos de anemia hemolítica congénita de cuerpos de Heinz.

Los trabajos de Carrel y Lehmann en 1966 demostraron la patología molecular en este tipo de anemia y que la inestabilidad de la molécula de Hb era debida a la sustitución de aminoácidos. Las mutaciones representativas son las que interfieren en los puntos de contactos entre las subunidades alfa y beta, por ejemplo Hb Philly ( $\beta 35 \text{ Tyr} \rightarrow \text{Phe}$ ); alteran los segmentos helicoidales, como la Hb Génova ( $\beta 28 \text{ Leu} \rightarrow \text{Pro}$ ); o alteran las interacciones de la bolsas hidrófobas de las subunidades de globina con el hem, como Hb Koln ( $\beta 98 \text{ Val} \rightarrow \text{Met}$ ).

El grado de hemólisis se correlaciona con el grado de mutación de la Hb. Los hallazgos clínicos como ictericia, palidez, esplenomegalia, orinas oscuras con pigmenturia se correlacionan con la hemólisis. El valor de la Hb puede ser normal o bajo. En caso de sospecha clínica es importante establecer la presencia de cuerpos de Heinz, que se forman dentro de las células por oxidación de la Hb pasando a sulfaHb que se precipita en forma de cuerpos de Heinz insolubles. Estas inclusiones son eliminadas por el Bazo dando lugar a células “picoteadas”, rígidas de supervivencia abreviada, lo que produce anemia hemolítica de gravedad variable, que a veces requiere transfusiones. Estigmas frecuentes son las úlceras en las piernas y la vesiculopatía prematura, por el alto recambio de bilirrubina.

**BIBLIOGRAFIA**

- Ruiz Argüelles G. J, Fundamentos de Hematología. 2<sup>da</sup> Edición. Editorial Medica Panamericana. México 1998.
- Cuellar A. H. Fundamentos de Medicina – Hematología. 5<sup>ta</sup> Edición. Editorial corporación para investigaciones biológicas. Medellín, Colombia 1998.
- Lehninger, A. L, Bioquímica. 2<sup>da</sup> Edición. Editorial omega S.A. Barcelona 1987.
- Robert K. Murray, Bioquímica de Harper. 15ta edición. Editorial Manual Moderno. México D.F. 2001
- Thomas M. Devlin, Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. 3ra edición. Editorial Reverté, S.A. España 1999.
- Farreras, Medicina Interna. 13<sup>a</sup> Edición. Editorial Mosby/Doyma. Madrid 1995.
- Kasper, D. L., HARRISON- Principios de Medicina Interna. 16<sup>a</sup> Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana editores. Mexico 2006.
- Cooley’s Anemia Foundation, Inc. Thalassemia Fact Sheet. Flushing, NY, 2000.
- Paul J. Haemoglobin synthesis and cell differentiation. Br Med Bull 1976; 32: 277-281
- Bustamante Z y col., Genética, características de la Hemoglobina S, Anemia Falciforme y Haplotipos. Facultad de Bioquímica y Farmacia – UMSS 2002.
- Peñuela O. A., Hemoglobina: una molécula modelo para investigar. Publicado Junio 2005.
- Garcia Hernández, R. Metahemoglobinemia. Revista de Ciancias Medicas La Habana 1999; 5 (1)
- Hemoglobina de células falciformes. <http://www2.uah.es/biomodel/model1/prot/sickle.htm>