

## HEMOGLOBINAS ANORMALES

Las hemoglobinas anormales (también llamadas hemoglobinopatías cualitativas) son debidas a las mutaciones en uno ó más de los cuatro genes estructurales que controlan la síntesis de las cadenas alfa y beta. El gene mutante se conduce en forma semejante a un gene asexual dominante incompleto.

El gene estructural defectuoso es responsable de la formación del RNA mensajero anormal., el cuál dirige las unidades poli ribosomicas para fabricar cadenas polipéptidicas diferentes a las cadenas alfa y beta anormales.

### HEMOGLOBINA "S"

La primera Hemoglobinopatía cualitativa ó hemoglobina anormal reconocida clinicamente fué la anemia Sickle Cell ó falciforme. La descripción inicial de este desorden fué realizada en Chicago por Herrick en 1910; Emmel describió el desarrollo de la falciformidad in vitro cinco años después. - Mason sugirió el nombre de anemia Drepanocitica en 1922. En 1923 Talifero y Huck hicieron hincapié en la naturaleza hereditaria de esta enfermedad. Se volvió evidente que existen dos clases de enfermedad de células falciformes de severidad variable (una se distinguió por la presencia de células falciformes in vivo, anemia severa y muerte rápida; la otra se asoció con el desarrollo de células falciformes in vitro, valores eritroides perifericos normales y longevidad normal). La primera evidencia que nos indicó que la molecula de Hemoglobina en la anemia drepanocitica se hallaba alterada estructuralmente, consistió en la demostración de su conducta electroforética anormal realizada por Pauling y sus colaboradores en 1949.

La Hemoglobina S es característica de los eritrocitos que se vuelven falciformes cuando se exponen a agentes reductores. Diggs en 1933 distinguió claramente la anemia Drepanocítica y la tendencia a drepanocitosis. En 1927 Hahn y Gillespie sugirieron que la falciformidad se refería al estado reducido de la molécula de hemoglobina.

La Hb "S"  $\alpha_2\beta_2^S$  se sintetiza consecuentemente por un defecto en uno ó ambos de los genes estructurales que controlan la formación de las cadenas peptídicas beta, las cadenas beta<sup>S</sup> difieren de las cadenas beta normales solamente en un aminoácido (al ácido glutámico de la posición 6 de la cadena --- normal es reemplazado por valina en el péptido  $\beta_2^S$ ). Los heme y las cadenas alfa de la hemoglobina "S" son normales, así una molécula de la Hb "S" diferirá de una hemoglobina "A" en sólo dos aminoácidos del total de 574.

La determinante genética de la enfermedad de HB "S" se conduce como un gen asexual dominante incompleto. El estado heterocigoto (sólo un gene beta anormal) se caracteriza por contener eritrocitos que abarcan del 20 al 40% de Hb "S" y del 60-80% de Hb "A". los individuos que son homocigotos en las cadenas <sup>S</sup> ó genes de células falciformes no sintetizan hemoglobina "A" y sus eritrocitos contienen del 90-100% de Hb "S". (el resto es Hb "F").

La incidencia de los genes  $B^S$  varía grandemente en diferentes partes del mundo. Se ha restringido a la raza negra, pero se ha observado en otras gentes, la mayor parte de ellos nativos de Grecia, India y Turquía. En los Estados Unidos, alrededor del 8-10% de la población negra son heterocigotos ( $B^S$ ), y 0.3% son homocigotos. Una pequeña parte son heterocigotos dobles y poseen el gene  $B^S$  más un gene de alguna otra hemoglobinopatía. En ciertas partes de Africa, la incidencia de la tendencia a drepanocitosis es del 40%.

#### MANIFESTACIONES PATOLOGICAS DE LA Hb "S"

Las características clínicas de la enfermedad de células -- falciformes son divisibles en dos categorías: las manifestaciones HEMATOLOGICAS se caracterizan por la morfología ca--racterística de las células rojas y por una anemia hemolítica. La anemia causa síntomas adicionales tales como: Hiper--trofia cardíaca, dilatación y falla eventual, tejido hemosiderótico, el segundo grupo de manifestaciones es causada -- por OCLUSIONES VASCULARES, debido a que cualquier órgano -- puede ser afectado, los síntomas son múltiples y diversos;-- dolor abdominal (mesenterico, intestinal e infartos esplenicos) infartos pulmonares, de hecho, los infartos esplenicos ocurren con tal frecuencia que los pacientes con la enfermedad de hemoglobina S homocigoto, los que sobreviven a la fase adulta poseen solamente pequeñas muestras de cicatrices-- para marcar los sitios de su bazo.

Los infartos de hueso causan dolor y parecen contribuir a una incidencia aumentada de osteomielitis. Las anomalías neurológicas son prominentes en pacientes con anemia drepanocítica y en una gran parte son responsables de complicaciones trombóticas.

La hemoglobina F no interviene en los agregados moleculares ó en la formación de polímeros con Hb S como lo haría la Hb A y Hb C. Por lo tanto la Hb F protege un eritrocito contra el fenómeno de falciformidad (30% de Hb F prevendrá la formación de células falciformes). Por esta razón, la hemoglobina S homocigoto (anemia drepanocítica) no aparece en el nacimiento (debido a que la Hb de un recién nacido es del 60-80% de Hb F).

La anemia es crónica, normocroma y normocítica (según los índices de hemoglobina, hematocrito y recuento eritrocitario), con signos de hiperactividad regenerativa de la médula ósea. La extensión hemática muestra hematíes ovalados y redondos, anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia, microcitosis, macrocitosis y algunos esferocitos, los hematíes falciformes varían en número (0.5 - 25%) y se hallan con frecuencia en cantidad sorprendentemente pequeña en los enfermos con enfermedad grave. Los hematíes tienen forma de media luna ó de hoja de acebo en los individuos heterocigotos, pero en aquellos con la forma homocigota de la enfermedad presentan una característica forma alargada, filamentososa, puntiaguda en cada uno de los extremos, curvados en la parte media y se encuentran repletos de hemoglobina. Poseen

una concentración de hemoglobina relativamente estable con un equilibrio entre la destrucción y la producción hemática que se establece alrededor de los 6 a 9 g/100 cm<sup>3</sup> sin necesidad de transfusiones.

TALASEMIA.- (Anemia de Cooley, anemia mediterránea, anemia-eritroblastica, leptocitosis hereditaria).

La talasemia es un trastorno hemolítico hereditario, que se presenta predominantemente en los individuos de origen mediterráneo y que se caracteriza por la existencia de anomalías de la estructura eritrocitaria y de la síntesis de hemoglobina que motiva una eritropoyesis defectuosa. La gravedad de este trastorno oscila entre el rasgo asintomático y la forma grave que requiere transfusiones frecuentes frecuentes.

Esta enfermedad se presenta con frecuencia en Italia, Siria y Grecia. En Italia existe de manera acentuada en el valle bajo del Po en el nordeste de Italia y también en el sur, se ha calculado que existen alrededor de dos millones de individuos portadores por lo menos de un gen determinante de la talasemia. Se ha encontrado en razas no mediterráneas como son los chinos, en países orientales; India, Egipto así como en algunos individuos británicos, germánicos, judíos de Kurdistán, negros y mexicanos para mencionar solo unos pocos.

La enfermedad presenta un amplio espectro de gravedad, designándose a los dos extremos como Talasemia mayor al tipo más grave y Talasemia menor a la forma más benigna. Siendo el primero homocigoto y el segundo heterocigoto.

Una síntesis defectuosa de la hemoglobina normal con un porcentaje elevado de hemoglobina F, una formación alterada de los hematíes circulantes y una hemólisis incrementada de los hematíes defectuosos se han implicado como causantes de esta enfermedad. La talasemia, incluye un grupo de síndromes hereditarios caracterizada por el déficit en la síntesis de hemoglobina A normal. El fenómeno más común es una anemia hipocroma y microcítica de gravedad variable. Se ha demostrado en los enfermos con anemia de Cooley grave que el problema consiste en establecer un equilibrio compatible con la actividad normal es mucho más acusado a causa de la incapacidad de la eritropoyesis para compensar el ritmo acelerado de destrucción hemática y esta incapacidad es mayor que la que se presenta en otras anemias hemolíticas. Este hecho explica el porqué los enfermos con talasemia requieren de un número mayor de transfusiones que los afectados con anemia de células falciformes, en los cuáles la eritropoyesis es más eficaz. Existen una serie de pruebas indicando que la síntesis del hem es posible que se halle alterada por un enlentecimiento en la síntesis de protoporfirinas y por un bloqueo parcial de la combinación de la protoporfirina y el hierro.

El análisis del contenido de aminoácidos en las cadenas polipeptídicas en este tipo de anemia ha revelado, no obstante que no existen anomalías estructurales. Actualmente se cree que la alteración principal en los síndromes talasémicos parece residir en la cantidad de síntesis hemoglobínica y no tiene ninguna relación con una producción cualitativamente anómala. La interferencia a nivel de los sistemas reguladores genéticos daría por resultado la producción de una HbA de estructura normal que se formaría a un ritmo muy reducido.

TALASEMIA MAYOR. Se inicia insidiosamente en la infancia y en la mayoría de los enfermos se halla lo suficientemente desarrollada en la segunda mitad del primer año de vida de modo que puede ser reconocida clinicamente. La palidez, diarrea, fiebre, desnutrición y esplenomegalia en los niños -- de origen mediterráneo induce a la sospecha diagnóstica. El enfermo gravemente anémico presenta una facies patognomónica consistente en la presencia de prominencias frontales y parietales salientes, aumento del tamaño craneal, prominencia de las eminencias maxilares, depresión del puente de la nariz, párpados hinchados, un sesgo mongoloide de los ojos, -- frecuentemente con un repliegue del epicanto, aumento del maxilar superior que hace que se expongan los dientes superiores, cutis turbio amarillento y tinte ictérico de las -- conjuntivas. Otros rasgos característicos son una estatura pequeña e hipogonadismo. La hipertrofia del maxilar superior conduce en ocasiones a una oclusión deficiente que afecta -- de modo especial a los incisivos frontales centrales. Algunos enfermos presentan epistaxis frecuentes, se presentan --

adenopatias. Los signos clínicos de hemosiderosis se sobrepone a las manifestaciones de la anemia crónica cuando se lleva a cabo una terapéutica transfusional intensa y prolongada. El enfermo con anemia de Cooley que ha recibido transfusiones frecuentes muestra una intensa pigmentación paruduzca y un oscurecimiento de la piel debido a la presencia de cantidades aumentadas de melanina en la epidermis y de hemosiderina en la dermis. La piel adquiere una coloración bronceada, curtida, con un punteado obscuro y fino.

TALASEMIA MENOR.- El enfermo con el rasgo de la talasemia es asintomático y la enfermedad pasa desapercibida. Los enfermos con anemia leve ó moderada se tratan con frecuencia como afectos de anemia ferropénica hasta que el fracaso terapéutico induce a un examen más detallado descubriéndose el diagnóstico verdadero. Los individuos con la forma benigna no muestran anomalías faciales y las alteraciones esqueléticas son mínimas. El crecimiento normal de los enfermos sucede en la forma menor de esta enfermedad. El crecimiento y la maduración del esqueleto se hallan retardados en algunos pacientes y Caffey considera a los enfermos con anemia de Cooley como los ejemplos más típicos de enanismo e infantilismo esquelético causados por anemia crónica.

Los signos principales de la talasemia menor consisten en -



microcitos, macrocitos hipocromos, punteado basófilo, dianocitos, ovalocitos y con menor frecuencia anemia ligera pudiéndose presentar en algunas ocasiones una poliglobulia. - La fragilidad osmótica se halla disminuída incluso en ausencia de anemia. La elevación de  $A_2$ , componente menor y lento de la hemoglobina es un rasgo diagnóstico de la forma menor de esta enfermedad. La fracción de  $A_2$  detectada por electroforesis supera el 3% de estos enfermos. El porcentaje de Hb fetal suele estar elevado en los casos en que la fracción de  $A_2$  es normal ó inferior al 3%. Esta combinación ( $A_2$  baja y F alta) no se limita a la población negra sino que también se ha observado en los enfermos italianos.

## HEMOGLOBINA C

La hemoglobina C es la hemoglobina anormal cualitativa producida por un gene mutante que es alelomórfico al gen beta ( $\beta$ ) y beta<sup>s</sup> ( $\beta^s$ ) normales. Su defecto estructural consiste en el cambio del aminoácido lisina en la posición 6 por el lugar que ocupa el ácido glutámico. La enfermedad homocigota de la hemoglobina C es un trastorno poco común que suele presentarse en los negros y algunas veces en los individuos blancos. Poseen un gen beta normal y un gen beta<sup>C</sup>.

En general no existe anemia y cuando se presenta es de tipo hemolítico benigno. El signo más característico es la presencia de dianocitos entre un 40-90% del total de los hematíes. La hemoglobina fetal no se halla por encima de los valores normales salvo en raras ocasiones. La curva del tipo-exponencial del tiempo de supervivencia indica la existencia de una destrucción de los hematíes, que no tienen relación con la edad de los mismos.

RASGO DE LA HEMOGLOBINA C.- La combinación de hemoglobina A y C se halla en portadores asintomáticos y se identifica mediante un estudio electroforético y por la presencia de numerosos dianocitos en la extensión hemática. La Hb C en un individuo poseedor de este rasgo varía entre 28 y 44%, no se presenta falciformidad, la hemoglobina fetal es normal y puede encontrarse una leve hipocromía.

## HEMOGLOBINA D

La hemoglobina D es poco común y posee un desplazamiento -- electroforético idéntico al de la hemoglobina falciforme. - La formación de falciformidad y cuerpos tactoides no se obs<sub>er</sub>van en comparación con la HbS. La enfermedad homocigota - de la HbD se ha descrito en muy pocas ocasiones, la anemia - es muy leve. Los individuos con rasgo (hemoglobina A y D) - son asintomáticos y no muestran alteraciones hemáticas ni - falciformidad. Esta hemoglobina es bastante común entre los negros de EEUU, hay una incidencia del 0.4%. Los portadores de rasgo sólo pueden identificarse mediante el análisis - - electroforético de la hemoglobina.

## HEMOGLOBINA E.

Esta hemoglobina posee un desplazamiento electroforético en tre la HbC y la Hb S. Estudios posteriores encontraron la - enfermedad homocigota ó pura de HbE, rasgo de HbE y combina<sub>ci</sub>ón de HbA y E. Una encuesta demostró que la HbE se encontraba en un 13% de los individuos de origen tailandés. Los - síntomas clínicos más frecuentes son fatigabilidad fácil, - artralgia benigna y en algunas ocasiones ictericia. Los he<sub>ma</sub>tíes indican invariablemente una anemia hipocroma y microcitica, los eritrocitos muestran un incremento de la resis<sub>ten</sub>cia a la hemólisis en soluciones salinas hipótónicas. --

Los dianocitos se les encuentra en un 25-60%. Los individuos con rasgo de HbE son asintomáticos, con valores hemáticos normales, ausencia de dianocitos. La electroforesis de papel demuestra HbA y E.

La anomalía de esta hemoglobina consiste en la sustitución del ácido glutámico por lisina en el aminoácido número 26 de la cadena beta. El gen beta<sup>E</sup> es común en el sureste de -- Asia, donde la heterocigosidad ocurre en un 15% de ciertos - grupos étnicos.

## HEMOGLOBINA G.

La hemoglobina G posee un desplazamiento electroforético -- más lento que el de la hemoglobina A y más rápido que el de la HbS, se corresponde con la zona donde se encuentra la Hb fetal. Es más lenta que ésta última, no es alcaliresistente como la fetal. Existen una gran variedad de HbG: San José, - Filadelfia, Honolulu y Bristol, las tres últimas con anomalías en la cadena alfa y la primera en la cadena beta. La hemoglobina G presenta una sustitución de ácido glutámico - por alanina en el radical 43 de la cadena beta principalmente en la variedad Galvesto Port Artur y Texas.

La combinación de hemoglobina G x talasemia presenta un cuadro clínico algo más grave que el que se observa en los enfermos con talasemia menor, se presenta una reticulocitosis poco intensa, ausencia de elevación de hemoglobina fetal, - esplenomegalia y ligera hiperplasia de la médula ósea. La - sobrevivencia de los hematíes era alrededor de dos tercios - de la sobrevivencia normal. La hemoglobina G no es de gran importancia aún presentándose con otros procesos.