

TRABAJOS ORIGINALES

Hemoglobinopatías

DR. J. N. BICKERS*

DR. JORGE ELIZONDO**

DR. MOISÉS ZOMER***

Uno de los más grandes descubrimientos de la última década en las ciencias médicas ha sido la solución de la estructura de la molécula hemoglobina y muchas de sus formas anormales. Por primera vez podemos hablar de un desorden molecular en términos de la composición química propiamente dicha del elemento alterado. Este conocimiento permite actualmente entender mejor la genética de las hemoglobinas. También se ha logrado reconocer un mayor número de nuevas variedades moleculares de hemoglobina; el número total llega ahora casi a cuarenta. Como sucede con frecuencia, este nuevo conocimiento ha traído consigo nuevas interrogantes y retos, siendo éste un campo de gran interés y actividad científica. Con los conocimientos mencionados las hemoglobinopatías congénitas pueden estudiarse en la actualidad en términos casi absolutos de causa y efecto. Por estas razones, hemos creído conveniente revisar algunos de los aspectos más sobresalientes de la estructura y genética de las hemoglobinas y presentar los resultados obtenidos en dos pacientes con defectos congénitos de hemoglobinas que son casos ilustrativos de algunos de los problemas que se han encontrado.

La molécula de la hemoglobina está compuesta de globina y cuatro moléculas del complejo de hierro porfirínico.

Está ahora firmemente establecido que la fracción globina está compuesta de dos pares de idénticas cadenas de péptidos.

En la hemoglobina normal adulta, hemoglobina A, las parejas de cadenas de péptidos fueron designadas alfa y beta. Más tarde se encontraron dos formas de péptidos básicos que se han designado como cadenas gama y delta. Actualmente se conoce la secuencia completa de los aminoácidos en las cadenas alfa y beta (1). Hay ciento cuarenta y uno aminoácidos en las cadenas alfa y ciento cuarenta y seis aminoácidos en las cadenas beta, o sea un total de quinientos setenta y cuatro aminoácidos en las cuatro cadenas. Con la excepción de la talasemia, prácticamente todos los defectos en las hemoglobinopatías representan alteraciones en la secuencia de los aminoácidos de las cadenas peptídicas. Para clarificar la nomenclatura, se ha ideado un sistema para representar simbólicamente las distintas formas de hemoglobinas que se ejemplariza en la Tabla 1.

* Profesor adjunto de Medicina de la Universidad del Estado de Luisiana.

** Hematólogo del Hospital San Juan de Dios.

*** Residente en Medicina del Charity Hospital New Orleans La.

T A B L A 1

Hb. A - $\alpha_2^A \beta_2^A$	Hb. S - $\alpha_2^A \beta_2^S$
Hb. F - $\alpha_2^A \gamma_2^F$	Hb. C - $\alpha_2^A \beta_2^C$
Hb. A ₂ - $\alpha_2^A \delta_2^A$	Hb. G - $\alpha_2^G \beta_2^A$
Hb. Barts - γ_4^F	
Hb. H - β_4^A	

Las letras griegas se refieren a la cadena de péptidos básicos, la cantidad inferior al número de cadenas, y la cantidad superior al tipo básico de hemoglobina en la cadena. En la columna izquierda de esta tabla, las tres primeras hemoglobinas constituyen las formas normales de hemoglobina humana. La proporción mayor es de hemoglobina A y las menores A₂ y F. Puede notarse que cada una contiene cadenas alfa idénticas a aquéllas de la hemoglobina base A. Sin embargo, la otra pareja de péptidos es diferente. Las cadenas delta y gama son las básicas en las hemoglobinas A₂ y F, respectivamente. Las dos que siguen a la izquierda representan variaciones poco comunes de hemoglobina con una sola especie de cadenas de péptidos. En la columna derecha se ilustran otras tres variedades de asociación distinta de péptidos que son las hemoglobinas S, C y G.

Los defectos de hemoglobina congénita pueden involucrar cadenas alfa y beta y raramente ambas. Las más comunes son los defectos beta.

Se ha probado que los defectos específicos en las variedades anormales son muy pequeños. Evidentemente la alteración consiste de una sola sustitución de un aminoácido en cada una de las parejas de las cadenas de péptidos. En la hemoglobina S, por ejemplo, el sexto aminoácido de uno de los extremos de la cadena beta es del tipo erróneo. El ácido glutámico es reemplazado por la valina. Es interesante que el defecto en la hemoglobina C se encuentra en este mismo lugar —en este caso substituído por la lisina. Se está de acuerdo en forma unánime que todos los caracteres químicos, físicos y clínicos asociados con estos desórdenes se producen como consecuencia de este desarreglo molecular. Solamente dos aminoácidos son diferentes de un total de 574 (2). La genética de las hemoglobinas se entendió mejor con el conocimiento de la estructura de la hemoglobina. Hay dos lugares cromosómicos mayores que determinan el tipo de cadenas pépticas formadas —uno controla las síntesis de cadenas alfa y otro controla las síntesis de cadenas beta. Por supuesto que cada uno de estos lugares contiene material genético de ambos padres.

Debe recalarse que los miembros de una pareja de péptidos son idénticos. Por ejemplo, una persona con rasgos de hematíe falciforme formará cadenas Beta de A y S. Estas cadenas desiguales se emparejarán, así que las moléculas enteras de hemoglobina son o A o S y no compuestos dentro de la molécula. La genética de las otras cadenas básicas de péptidos, gama y delta, es menos clara. Se presume que hay lugar para cada una, pero debido a que los cambios en la síntesis de la hemoglobina A2 y F están acompañadas por los cambios de las síntesis de las cadenas alfa y beta, se necesitan lugares adicionales. Esta interrelación entre las síntesis de las cadenas alfa y beta y delta y gama ha llevado al concepto de genes que controlan e influyen la proporción más bien que al tipo de hemoglobina sintetizado. Se cree que las hemoglobinas en la talasemia no difieren en estructura de los tipos normales. Solamente se sabe que el comportamiento genético en la talasemia no difiere mucho de lo que sucede en el normal, lo que ocurre es que se deprime el grado de la síntesis de la hemoglobina A existiendo entonces un aumento en hemoglobina A2 o F. (1) (2).

El primer paciente que se va a discutir es el de una paciente de raza negra W. D. de 60 años de edad. Excepto por hipertensión arterial esencial, de grado discreto, está libre de enfermedades clínicas. Fue estudiada porque un hemograma rutinario en la clínica mostró cambios morfológicos en las células rojas. El promedio de su hemoglobina ha sido de 11-12 gm. y el recuento de reticulocitos de cerca de 2%.

La figura 1 muestra el patrón electroforético en gel de almidón de su hemoglobina. Fue posible deducir por el patrón señalado que estaban presentes las hemoglobinas A y C. Puesto que sólo dos cadenas de beta pueden producirse al mismo tiempo, y puesto que los dos tipos están representados por A y C, debe haber una anomalía en las cadenas alfa también. Esto fue estudiado más a fondo y se encontró que había propiedades físicas y eléctricas de hemoglobina G. Este es un grupo heterogéneo de hemoglobinas y éste en particular era de hemoglobina G Philadelphia. La banda cuarta, la más lenta es una molécula híbrida compuesta de cadenas alfa G y beta C. Las cadenas peptídicas encontradas en las hemoglobinas de este paciente se resumen en la Tabla 2.

T A B L A 2

W. D. - HEMOGLOBINAS A, G, C, GC

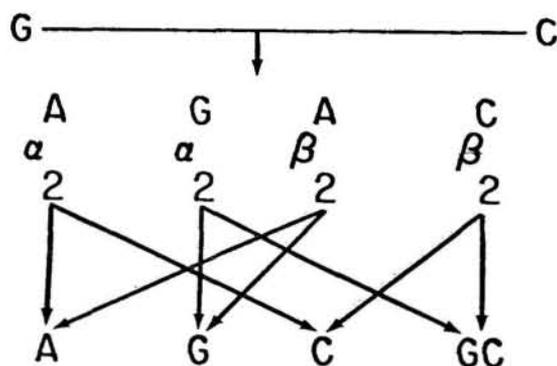
A	—	$\begin{matrix} A & A \\ \alpha & \beta \\ 2 & 2 \end{matrix}$	—	35%
G	—	$\begin{matrix} G & A \\ \alpha & \beta \\ 2 & 2 \end{matrix}$	—	26%
C	—	$\begin{matrix} A & C \\ \alpha & \beta \\ 2 & 2 \end{matrix}$	—	27%
GC	—	$\begin{matrix} G & C \\ \alpha & \beta \\ 2 & 2 \end{matrix}$	—	12%

Los porcentajes de cada fracción son de interés. Las parejas pépticas se unen a otras parejas pépticas al azar. Estos porcentajes están cerca de los valores pronosticados.

Para examinar esto más a fondo se sometieron a hidrólisis ácida muestras puras de G. y C. Esto parte los péptidos en parejas de cadenas alfa y beta. La unión de péptidos G y C fue neutralizada permitiendo recombinar las cadenas en moléculas intactas. Los resultados de esto se muestran en el diagrama de la Tabla 3.

T A B L A 3

W. D. EXPERIMENTO DE RECOMBINACION



La combinación al azar de las parejas muestra cómo se reproducen las 4 formas de hemoglobina original.

Es de lamentar que esta paciente no tiene familiares disponibles para estudio. Pero a pesar de esto, ella demuestra dos aspectos fundamentales de la síntesis de la hemoglobina. Primero, que debe haber control genético de las cadenas alfa y beta individualmente y, segundo que las parejas de alfa y beta se unen al azar. Es de interés que esta conducta de doble heterocigosis fue pronosticada por Itano antes de encontrarse dicho paciente. Este ha sido un feliz accidente de la naturaleza y no tiene importancia clínica. Incluyendo este paciente, se han descrito seis familias con tales defectos: cuatro con hemoglobina C como anomalía de la cadena beta; los otros dos eran hemoglobina S. Las anomalías de la cadena alfa eran Hemoglobina G Philadelphia en cinco y hemoglobina Hopkins 2 en otra (3, 11). El segundo paciente, A. C., es un caso representativo de un desorden genético de la hemoglobina de una clase diferente. Aunque este trastorno no fue claramente caracterizado sino hasta hace 4 años, es bastante común en la raza negra. El nombre corriente que se le da a esta condición es el de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.

La paciente es una mujer de raza negra de 32 años de edad a quien se nos pidió examinar debido a una anomalía en la morfología de las células rojas. Siempre había tenido buena salud excepto por antecedentes de sífilis y litiasis biliar. El examen físico fue normal. Los estudios del laboratorio están resumidos en la Tabla 4.

T A B L A 4

A. C. Persistencia Hereditaria De Hemoglobina Fetal.

Hg b	10.0 gm.%
Hemat.	35%
Eritro	4.2 millones
VCM	83 micras cúbicas
CHCM	29%
Retic.	3.3%
Drepanocitos	Negativo
Electroforesis	A F
Hgb A2	5%
Hgb F	32%

En el adulto, ninguna otra condición, excepto la talasemia mayor está asociada con niveles de hemoglobina fetal de esta magnitud. Un rasgo específico de esta condición es la forma en que la hemoglobina fetal está distribuida en la población de células rojas. En la talasemia, en la drepanocitosis y en otras condiciones asociadas con niveles elevados de hemoglobina fetal, esta hemoglobina está restringida primordialmente a una sola población de células. Las células restantes tienen pocas o ninguna cantidad de Hb F. En la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, ésta tiene una distribución uniforme en la población de las células rojas. Esto puede ser demostrado incubando frotis de sangre en un medio regulador de ácido que disuelve la hemoglobina A y casi todas las otras variantes de hemoglobinas (12, 13). La figura 2 muestra un frotis normal tratado en esta forma, y la figura 3 muestra sangre normal del cordón umbilical. La figura 4 muestra un frotis de esta paciente antes y la figura 5 después de este tratamiento.

La base genética para esta condición es un tema de considerable controversia en la actualidad. Las posibilidades mayores incluyen una falla del mecanismo normal por supresión de la síntesis de la hemoglobina F después del nacimiento.

Para deducir esto hay que asumir que el defecto genético específico está en un gene de control. La otra posibilidad, tal vez más acertada, es la simple ausencia de la cadena genética determinante beta, permitiendo a la hemoglobina F continuar reprimida parcialmente. La transmisión de esta anomalía es similar a la de otros defectos mayores de las hemoglobinas, pudiendo presentarse la persistencia de hemoglobina F en forma homocigota. Puede interactuar con talasemia y coexistir con otras hemoglobinas como S y C.

La persistencia hereditaria de hemoglobina fetal es de poca importancia clínica excepto desde el punto de vista del diagnóstico diferencial.

No se han atribuido a esta homoglobinopatía problemas clínicos específicos. Es probablemente el tercer defecto genético de las hemoglobinas más común en la raza negra —después de las homoglobinopatías S y C. Conley et al en Baltimore (14) han reportado más de 70 pacientes, y en nuestros propios estudios hemos encontrado 2 en familias distintas en el curso de 2 años.

RESUMEN

Se revisan algunos de los aspectos sobresalientes, de la estructura genética de las hemoglobinas y se presentan los estudios que se obtuvieron en dos casos analizados, una con hemoglobinopatía G. Philadelphia y otro con persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.

SUMMARY

Some of the outstanding characteristics of the genetic structure of hemoglobins are reviewed. Two cases of hemoglobinopathy are reported, one of them with G Philadelphia hemoglobin, the other with hereditary persistence of fetal hemoglobin.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—HARRIS, JOHN W.
The Red Cell, Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1963.
- 2.—WINTROBE, M. M.
Hematology, 5th Edition. Lee & Febiger, Philadelphia, 1961.
- 3.—ATWATER, J., SCHWARTZ, I. R. AND TOCANTINS, L. M.
A variety of human hemoglobin with four distinct electrophoretic components. *Blood* 15:901, 1960.
- 4.—BAGLIONI, C., AND INGRAM, V. M.
Four adult hemoglobin types in one person. *Nature*, London 189:465, 1961.
- 5.—BAGLIONI, C., AND INGRAM, V. M.
Abnormal human hemoglobins V. Chemical investigation of hemoglobins A, G, C, X from one individual. *Biochim. et biophys. acta.* 48:253, 1961.
- 6.—WEATHERALL, D. J., SIGLER, A. T., AND BAGLIONI, C.
Four hemoglobins in each of three brothers. Genetic and biochemical significance. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 111:143, 1962.
- 7.—RAPER, A. B., GAMMACK, D. B., HUEHNS, E. R., AND SHOOTER, E. M.
Four hemoglobins in one individual. A study of the genetic interaction of Hb-G and Hb-C. *Brit. Med. J.* 2:1257, 1960.
- 8.—ITANO, H. A., AND ROBINSON, E. A.
Genetic control of the α and β chains of hemoglobin. *Proc. Nat. Acad. Sc.* 46:1492, 1960.
- 9.—ITANO, H. A., AND ROBINSON, E. A.
Genetic control of the polypeptide chains of hemoglobin. *Proc. VIII Congr. Internat. Soc. Hemat., Tokyo, Pan-Pacific Press, 1962, pp. 1028-1032.*
- 10.—MCCURDY, P. R., PEARSON, H., AND GERALD, P. S.
A new hemoglobinopathy or unusual genetic significance. *J. Lab. and Clin. Med.* 58:86, 1961.

- 11.—PUGH, R. P., MONICAL, T. V., AND MINNICH, V.
Sickle cell anemia with two adult hemoglobins-HbS and HbG Philadelphia S. Blood 23:206, 1964.
- 12.—BETKE, K. AND KLEIHAUER, E.
Praktische Anwendung des Nachweises von Hb F-haltigen Zellen in fixierten Blutaussstrichen. Internist, Berlin 6:292, 1960.
- 13.—SHEPARD, M. K., WEATHERALL, D. J., AND CONLEY, C. L.
Semiquantitative estimation of the distribution of fetal hemoglobin in red cell population. Bull. Johns Hopkins Hosp. 110:293, 1962.
- 14.—CONLEY, C. L., WEATHERALL, D. M., RICHARDSON, S. N., SHEPARD, M. K., AND CHARACHE, S.
Hereditary persistence of fetal hemoglobin: A study of 79 affected persons in 15 Negro families in Baltimore. Blood 21:261, 1963.

Fig. 1.—Electroforesis en gel de almidón a pH 8.6 de la hemoglobina W.D. Las hemoglobinas del paciente se identifican en la parte lateral.

Fig. 2.—Frotis de sangre normal teñido después de incubación con regulador de fosfato ácido.

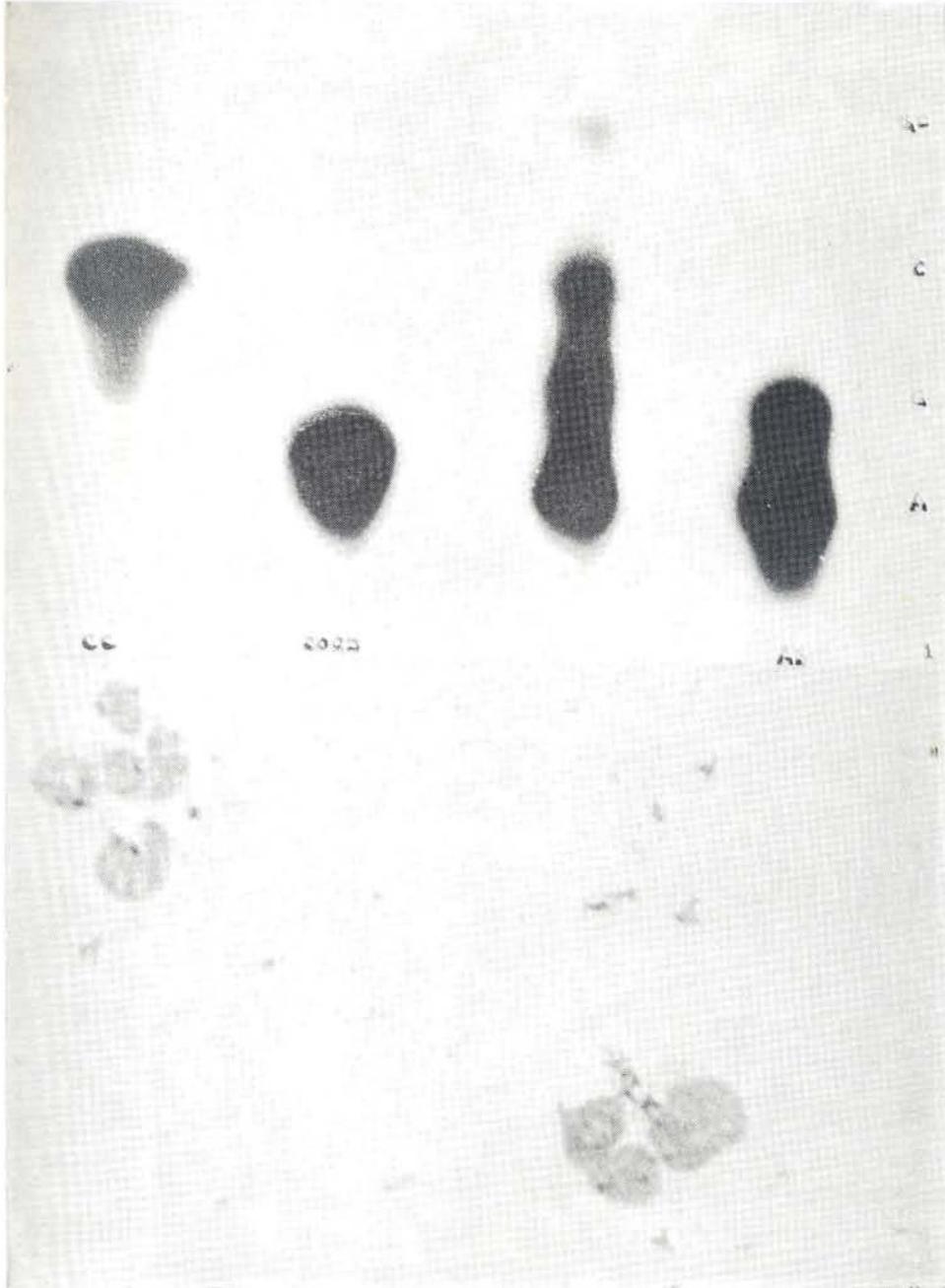


Fig. 3.—Frotis de sangre del cordón umbilical teñido después de incubación con regulador de fosfato ácido.

Fig. 4.—Frotis de sangre periférica de AC. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal y probable thalasia menor.

Fig. 5.—Frotis de sangre del cordón umbilical teñido con regulador de fosfato ácido. Se muestra la distribución uniforme de la hemoglobina fetal en los eritrocitos. Nótese la persistencia uniforme de color que parece corresponder a la tercera parte de la hemoglobina fetal.

