

Aspectos bioquímicos de la patogenia y el diagnóstico

Por CARL-HENRIC DE VERDIER

(Investigador asociado en Enzimología Clínica
de la Universidad de Uppsala)

La evolución del eritroblasto hasta convertirse en un glóbulo rojo maduro de la sangre constituye un ejemplo del desarrollo de una célula altamente especializada, siendo las características morfológicas la desaparición del núcleo, de las mitocondrias y de los microsomas. (Tabla 4, pág. 79.)

Estas distintas partículas sub-celulares tienen diferentes funciones bioquímicas que desaparecerán simultáneamente, indicando esto que el eritrocito maduro tendrá un patrón metabólico muy restringido. En una célula ordinaria la mayor parte de los compuestos de alta energía tales como el trifosfato de adenosina (TPA) se forman por fosforilación oxidante cuando ciertos substratos como el piruvato son degradados a través del ciclo del ácido cítrico de Krebs en las mitocondrias, formándose ellos además en menor proporción a través del ciclo de la glucolisis. Cuando la síntesis de la hemoglobina es completa, desaparecen los microsomas y la célula no puede ya sintetizar las proteínas, lo que indica que no puede reemplazar los enzimas consumidos, lo cual es muy importante retener en la mente al discutir la patogenia de la anemia hemolítica.

Hay varios ciclos diferentes en el metabolismo intracelular en relación con

las alteraciones hemolíticas y de ellos discutiremos en primer lugar el ciclo de la glucolisis: la desintegración de la glucosa ofrece vías distintas, las cuales reciben distintos nombres, pero aquí las denominaremos con los de: a) circuito de Embden-Meyerhof y b) el corto-circuito del fosfato de pentosa. Fig. 1. Normalmente cerca del 10% de la glucosa se metaboliza por la vía del corto-circuito del fosfato de pentosa. Un derivado de la vitamina B₁, difosfato de tiamina, toma parte en el catabolismo durante este proceso. En algunos de los pasos tienen lugar oxidación o reducción y estos pasos son catalizados por medio de enzimas a los cuales se acoplan ciertos co-factores denominados nucleósidos de piridina. Hay dos clases de nucleósidos de piridina, que abreviaremos con las siglas DPN y TPN, expresándose su estructura principal en la fig. 2. Si ellas oxidan un substrato, se ven reducidas a DPNH y TPNH respectivamente. TPN es el co-factor en el corto-circuito del fosfato de pentosa, mientras los sistemas DPN solo funcionan en el circuito Embden-Meyerhof. En este circuito el DPNH primeramente formado es consumido en la transformación final en lactato de modo que no hay síntesis perfecta en la reacción completada de la glucolisis.

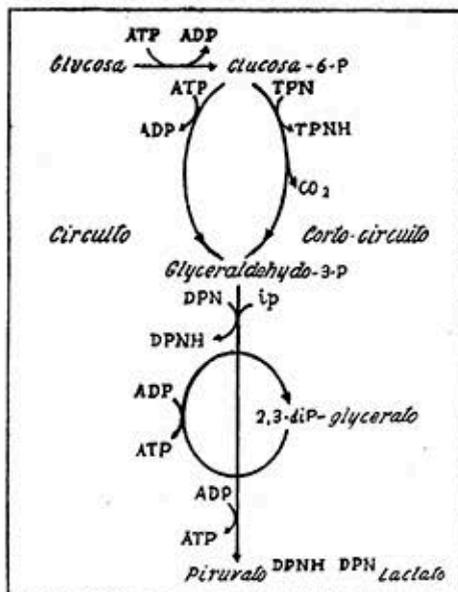


FIG. 1.—Esquema simplificado de la glucólisis en el hematíe. Abreviaturas: ATP: trifosfato de adenosina; ADP: difosfato de adenosina; TPN y TPNH: nucleósido de trifosfopiridina en forma oxidada y en forma reducida; DPN y DPNH: nucleósido de difosfopiridina en forma oxidada y en forma reducida; IP: fosfato inorgánico; P: fosfato.

El trabajo realizado por Altman y el de Pranker y sus asociados han demostrado una anomalía, probablemente un déficit de un enzima aislado en la cadena glucolítica, en la esferocitosis hereditaria. El fosfato inorgánico marcado entra en la célula y es metabolizado más lentamente en estos casos que en los hematíes normales. La adición de flúor exagera la diferencia. Este hallazgo y algunas otras evidencias sugerirían que el enzima en déficit puede ser la fosfofructoquinasa o la enolasa.

Unas pocas investigaciones han sido realizadas también para clarificar el déficit existente en las anemias hemolíticas no esferocíticas. Probablemente estas puedan ser también explicadas por errores congénitos del metabolismo, pero las localizaciones de estos errores son

probablemente diferentes de las que existen en la esferocitosis hereditaria.

El TPN se halla en los hematíes principalmente en forma reducida (TPNH), lo cual indica que el contenido de TPN determinará normalmente la tasa de degradación en el corto-círculo del fosfato de pentosa. Los sistemas de nucleósido de piridina están generalmente en equilibrio con otros sistemas de reducción-oxidación en el hematíe (figura 2), a saber: el sistema glutation, que

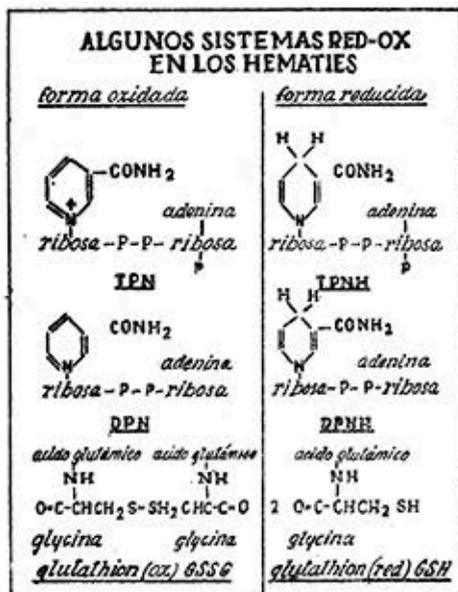


FIG. 2.—Estructura principal de TPN, DPN y glutation en forma reducida y en forma oxidada.

está presente en alto contenido, y el sistema hemoglobina-metahemoglobina. Algunos enzimas vitales son activos solamente en estado reducido y es importante para ellos que el equilibrio del glutation sea desviado hacia la forma reducida, (fig. 3). Si el glutation oxidado o la metahemoglobina se hallan presentes, habrá oxidación para transformar TPNH en TPN y acelerar así las reacciones del corto-círculo fosfato de pentosa.

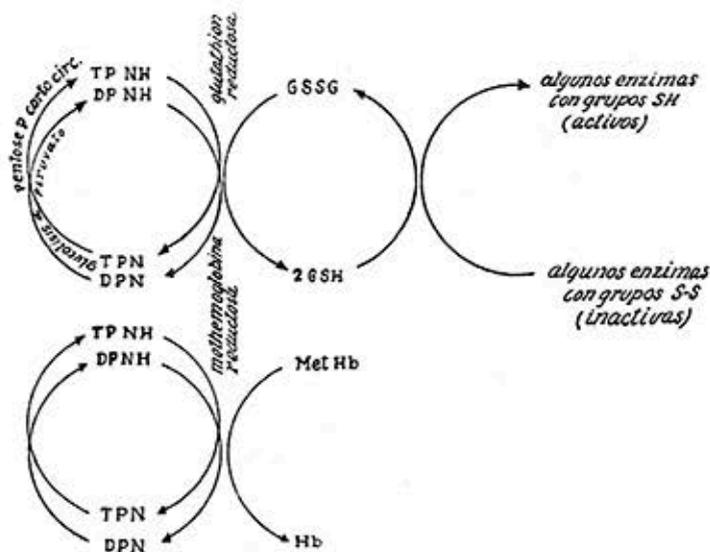


FIG. 3.—Interacción de algunos sistemas de oxidación-reducción dentro del hematíe.

Las investigaciones han demostrado que cerca del 7% de la población negra norteamericana tiene actividad deficiente del primer enzima en el corto-circuito del fosfato de pentosa. El enzima es denominado glucosa-6-fosfato dehidrogenasa y su actividad está reducida a cerca de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{10}$ del valor normal. Un déficit enzimático semejante ha sido hallado también, aunque en menor extensión, en poblaciones de origen caucásico. Los sujetos no presentan signos clínicos excepto después de tomar ciertas drogas tales como la primaquina, sulfanilamida o naftalina, o después de haber comido "fava beans", cuando ellos presentan una alteración hemolítica, a menudo con metahemoglobinemia y cuerpos de Heinz. Estas sustancias se cree que inhiban el enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, bloqueando así el corto-circuito fosfato de pentosa y la producción de TPNH, pudiendo ser descubierto el defecto enzimático ya por determinación directa del enzima ya por estimación de la capacidad de las células para mantener el gluta-

tion en estado reducido después del tratamiento con acetil-fenil-hidracina, el llamado "test de estabilidad del glutatión". Una familia irania ha sido también estudiada, en la cual los miembros de la misma no tenían cantidades mensurables de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa en sus hematíes. Estos pacientes padecían de episodios espontáneos de actividad hemolítica y aumento de la fragilidad osmótica.

La vitamina K cataliza la oxidación de TPNH para formar TPN, acelerando así el circuito fosfato de pentosa. En este caso la desintegración aumentada de la glucosa durante el "shunt" ("corto-circuito") no va acompañada de un aumento definido en la producción de TPNH. Los enzimas del "shunt" están presentes en los hematíes en concentraciones mayores en el infante recién nacido que en el transcurso de los días después del nacimiento. Tanto el aumento en TPN como las concentraciones elevadas de los enzimas del "shunt" contribuyen a aumentar el catabolismo de la glucosa en el "shunt". Especial-

mente en el infante recién nacido, con su hipoglicemia fisiológica, ello puede conducir a un déficit de glucosa en alguna parte de la circulación. Ambos factores, la falta de glucosa y la presencia de vitamina K, tienden así a disminuir el contenido de TPNH en los hematíes, lo que puede ser fatal para las células y originar hemolisis.

En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) la alteración hemolítica no es probablemente debida a un error en la glucolisis. Los hallazgos de un bajo contenido del enzima acetilcoesterinasa y un contenido bajo en lecitina lípida sugerirán un error en el metabolismo lípido. La membrana del hematie se dice que es un mosaico de lípidos y proteínas, y un defecto en la membrana sería por tanto la más plausible explicación de este proceso hemolítico.

Pocas investigaciones se han realizado hasta ahora sobre el metabolismo de los hematíes cubiertos con anticuer-

pos y se necesitan más trabajos antes de que sea posible interpretar los resultados obtenidos.

En las alteraciones genéticas es posible que exista cierto grado de déficit de enzimas en todas las células del organismo, pero las células con metabolismo especializado sufrirían probablemente más por bloqueo metabólico debido a los limitados chances de esquivar el bloqueo o de producir metabolitos esenciales por otras vías. Este es el caso de los eritrocitos, en que el ATP y las sustancias reducidas tales como TPNH solo pueden ser formadas por la desintegración de la glucosa en lactato o piruvato. En el eritrocito el ATP es esencial para el transporte de iones y de ese modo para mantener el perfecto medio interno, y el TPNH se usa para conservar algunos enzimas en su estado activo, reducido, lo cual puede explicar por qué las alteraciones genéticas y otras condiciones que afectan la glucolisis producen el signo clínico de la hemolisis.