

## Hemoglobinas anormales. Patogenia y diagnóstico

Por STIG SJÖNLIN

(Lector de Pediatría, Universidad de Uppsala)

En 1949, Pauling, Itano, Singer y Wells demostraron la presencia de una hemoglobina anormal en la anemia a "sickle cells". Esta hemoglobina fue denominada Hemoglobina S. En 1950 se describió la Hemoglobina C, en 1951 la Hemoglobina D. y en 1954 la Hemoglobina E. Luego entre 1954 y 1958 fueron halladas 9 nuevas hemoglobinas y se les puso las letras de la H a la Q. Desde entonces al menos 7 hemoglobinas probablemente nuevas han sido reportadas.

Un niño que haya recibido la hemoglobina A normal de uno de sus padres y una hemoglobina anormal del otro, representa el estado heterocigótico. Esta condición se denomina como *rasgo*, y como regla el estado heterocigótico es clínicamente inofensivo.

Cuando ambos padres transmiten la misma hemoglobina anormal al niño, la condición representa el estado homocigótico. El término "enfermedad" se usa para denominar una condición producida por una o dos variantes de la hemoglobina en ausencia de Hemoglobina A, caracterizándose varias de estas enfermedades por hemoglobina anormal por signos clínicos y hematológicos a veces graves. En algunas de ellas la destrucción aumentada de los hematíes resulta un hallazgo típico. En la enfermedad por Hemoglobina S, o anemia por "sickle cell", el promedio de vida

de los glóbulos rojos del paciente se halla considerablemente disminuido. Las combinaciones de Hb-S con talasemia, Hb-C o Hb-D conducen a un exceso de hemolisis muy significativo desde el punto de vista clínico, aunque resulta menos intensa que en la enfermedad Hb-S. En la enfermedad por Hb-C el promedio de vida de los hematíes se halla moderadamente reducido. En las enfermedades por Hb-D y Hb-E y en la combinación Hb-E/talasemia la supervivencia de los hematíes se halla acortada muy ligeramente.

Los métodos de diagnóstico más importantes para descubrir las hemoglobinopatías son: la electroforesis en papel, el block de almidón o agar gel, la separación cromatográfica, la resistencia a los álcalis y la mensuración de la solubilidad. Las movilidades relativas de las diferentes hemoglobinas a un pH 8.6 en electroforesis sobre papel y en cromatografía sobre columna de resina se ven en la fig. 4. La mayoría, pero no todas, de las hemoglobinas anormales pueden ser separadas por electroforesis, aunque en varios casos, sin embargo, se necesitan otros métodos. Así, la Hb-H y la Hb-I, que muestran la misma movilidad relativa en electroforesis sobre papel, pueden ser diferenciadas por cromatografía. La Hb-S y la Hb-D, por otra parte, mues-

tran la misma movilidad relativa en electroforesis sobre papel y en cromatografía, y pueden ser diferenciadas solo por sus diferentes solubilidades. La Hb-S reducida tiene una solubilidad muy baja, mientras la Hb-D es perfectamente soluble.

En 1950 Pauling y colaboradores pudieron demostrar que la diferencia entre la Hb-A y la Hb-S residía en la parte globina de la molécula. Y en años más recientes Ingram ha podido explicar la naturaleza de las diferencias entre algunas hemoglobinas, siendo la única diferencia hallada entre la Hb-A y la Hb-S que un amino-ácido de 300 que forman las dos cadenas de polipéptidos de la mitad de una molécula estaba sustituido: Uno de los residuos de ácido glutámico normal estaba reemplazado por valina. En la Hb-C el mismo ácido glutámico también estaba reemplazado, pero esta vez por el aminoácido lisina. Y anomalías semejantes han sido demostradas en algunas otras hemoglobinas, siendo de interés notar que tales alteraciones moleculares tan mínimas pueden resultar en diferencias físico-químicas muy marcadas y a veces en enfermedades graves.

También parece ahora aclarado que estas alteraciones químicas en la molécula de hemoglobina son originadas por la mutación de uno o dos genes hemoglobínicos, creyéndose que sea la naturaleza química de cada uno de estos genes la que determine la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica correspondiente, y se acepta ahora generalmente que la anemia de las hemoglobinopatías pueda originarse de una de dos maneras: en la Hb-S

enfermedad la causa básica parece ser un aumento de la tasa de hemólisis ligada directamente a la presencia de hematíes en hoz en la sangre periférica y por ende de la anomalía molecular de la hemoglobina; mientras, en las otras hemoglobinopatías, que van asociadas con una disminución del promedio de vida de los hematíes, no hay evidencias de una conexión directa entre la anomalía molecular y la disminución de la supervivencia de los hematíes. Indudablemente, sin embargo, hay que aceptar un defecto intracorpúscular. En algunas hemoglobinopatías contribuye a la anemia un ligero retardo en la tasa máxima de síntesis de la hemoglobina.

Finalmente, deseo subrayar que podemos encontrar hemoglobinas anormales en pacientes de todas partes del mundo, no solo entre los negros y en el lejano Oriente. Así, en Norfolk tres miembros de una familia inglesa "pura" se demostró que eran portadores heterocigóticos de una nueva hemoglobina no completamente caracterizada todavía. En nuestro Departamento de Pediatría, nosotros hemos diagnosticado Hb-H (enfermedad) en dos hermanos. Y Wallenius y Höglund han encontrado también hemoglobina H en un adulto de Uppsala, que no es pariente de los dos muchachos. En Umeå, Bergström y Jacobsson han descrito varios casos de anemia no-hemolítica heredada asociada con una hemoglobina anormal todavía no identificada, y desde Gothenburg, Hansen y col. han reportado una familia con cianosis hereditaria causada probablemente por la presencia de una hemoglobina anormal muy semejante a la Hb-M del tipo Boston.