

Eritrocitos y Eritrocitopatías

Red Cells and Red Cell Disorders

Comunicación presentada en la 1ª Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Hematología, Buenos Aires, 28/03/2014.

Arturo M. Musso

arturomusso@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 10/04/2014
Fecha de aprobación: 11/05/2014



**ARTÍCULO
DE REVISIÓN**

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 2: 151-155
Mayo - Agosto 2014

Resumen

Los eritrocitos participan en la cadena de señales celulares y gatillan respuestas, como se ha demostrado en paludismo y en anemia drepanocítica. Carecen de ribosomas y de RNA, pero tienen numerosos microRNA que cumplen diversas funciones. La eriptosis es el mecanismo fisiológico por el cual desaparecen los eritrocitos senescentes, sin que exista daño necrótico. La eriptosis está aumentada en diversas afecciones. Eritropoyesis por restricción de hierro se observa en: 1) deficiencia absoluta de hierro; 2) secuestro de hierro por acción de la hepcidina; 3) deficiencia funcional de hierro; y 4) otras alteraciones moleculares del metabolismo del hierro. La anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro oral obliga a investigar exhaustivamente un posible compromiso del aparato digestivo. Para diagnosticar anemia por deficiencia funcional de hierro se aconseja determinar: 1) el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos; 2) el contenido en hemoglobina de los reticulocitos; y/o 3) el equivalente de hemoglobina reticulocitaria. Estos parámetros son medidos por diferentes contadores electrónicos. Hiperferritinemia no es sinónimo de sobrecarga de hierro. Eritroferrone es un factor producido por los eritroblastos, que reprime la síntesis de hepcidina.

Palabras clave: eritrocitos, eriptosis, ferropenia

Abstract

Erythrocytes participate in cell signaling pathways, as shown in malaria infection and in sickle cell anemia. Mature erythrocytes lack ribosomes and RNA, but they have several microRNA that fulfill different actions. Eryptosis, or programmed red cell death, occurs in senescence and in survival-threatening injury. Eryptosis is accelerated in several disorders. Iron-restricted erythropoiesis is present in: 1) absolute iron deficiency; 2) iron-sequestration due to hepcidin production; 3) functional iron deficiency; and 4) other molecular defects of iron metabolism. In patients with iron deficiency anemia refractory to oral treatment, a complete gastrointestinal investigation is mandatory. In order to study functional iron deficiency it is advisable to measure: 1) percentage of hypochromic red cells; 2) reticulocyte MCH; and/or 3) reticulocyte hemoglobin content. These parameters are given by different instruments. Hyperferritinemic Syndrome is not always associated to iron overload. Erythroferrone is an erythroid factor that represses hepcidin during increased erythropoiesis.

Key words: red cells, eryptosis, iron deficiency

Los eritrocitos circulantes son responsables del intercambio gaseoso en los tejidos, cuya importancia es vital.⁽¹⁾

Pero ésta no es la única función que cumplen. Además de transportar hemoglobina, los eritrocitos participan en la cadena de señales celulares y gatillan respuestas en condiciones fisiológicas y en situaciones de estrés. Estas reacciones se han demostrado en paludismo y en anemia drepanocítica.^(2,3)

En algunas circunstancias, la primera respuesta a un estímulo trombogénico es el depósito en el endotelio vascular de estructuras eritrocitarias con actividad para reclutar plaquetas.^(4,5)

La participación de los eritrocitos se agrega a lo ya conocido sobre fisiopatología de la trombosis en policitemia, anemia drepanocítica, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad de la altura, y en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Se han identificado numerosos genes que actúan en el desarrollo y en la función de los eritrocitos. Un estudio multicéntrico del genoma, con 135.367 observaciones, permitió identificar 75 loci genéticos independientes asociados con uno o más fenotipos eritrocitarios.^(6,7)

Los componentes del eritrocito están controlados por genes específicos. Otros genes regulan el metabolismo del hierro y los factores necesarios para la eritropoyesis. A las alteraciones de la membrana eritrocitaria de origen genético ya conocidas, se sumó recientemente la demostración de mutaciones en canales mecanosensitivos (gen PIEZO 1), como causa de estomatocitosis hereditaria con deshidratación o xerocitosis.⁽⁸⁾

Por otra parte, fenómenos de selección natural ocurridos a lo largo de miles de años, llevaron a la producción de variantes genéticas que oponen resistencia al paludismo. Por ejemplo, G6PD, hemoglobinas S, C, E, talasemia y ovalocitosis.⁽⁹⁾

Los eritrocitos alcanzan la madurez luego de un proceso de diferenciación altamente regulado, que lleva a la pérdida gradual de organelas y del núcleo. En los reticulocitos, CD71+, se detecta RNA citoplasmático y actividad de traducción; no así en los eritrocitos maduros que no tienen receptor de transferrina y por lo tanto son CD71-.

Los glóbulos rojos maduros carecen de ribosomas y de RNA, pero tienen numerosos microRNA que cumplen diversas funciones. Por ejemplo, el mir-451

actúa en la eritropoyesis regulando la maduración terminal, protegiendo del estrés oxidativo y estimulando la expresión de TfR1.^(10,11)

En los drepanocitos parasitados por plasmodio falciparum, el miR-451 se trasloca al interior del parásito e inhibe la traducción de su mRNA contribuyendo al mecanismo de resistencia.⁽¹²⁾

La expresión de los microRNA en los eritrocitos maduros de pacientes con drepanocitosis homocigota está muy alterada, en comparación con los normales.⁽¹³⁾

La eriptosis es el mecanismo fisiológico por el cual desaparecen los eritrocitos senescentes, sin que exista daño necrótico. De este modo se evita la hemólisis intravascular, cambios inflamatorios, daño renal y alteraciones en la coagulación.^(14,15)

Diversos cambios llevan a la eriptosis. En los eritrocitos senescentes, la unión de hemoglobina modificada a Banda 3 hace que se fije IgG a la membrana. La disminución de ATP provoca estrés energético con activación de Jak3 y PKC (proteínquinasa C), fosforilación de proteínas de membrana e ingreso de Ca²⁺ a la célula.

La disminución del poder reductor, por insuficiente glutatión reducido, produce estrés oxidativo. Aumenta la permeabilidad de los canales de cationes, se produce mayor ingreso de Ca²⁺ y activación de caspasas.

La hiperosmolaridad provoca estrés osmótico, con activación de quinasa p38. Se activa fosfolipasa A₂ que libera ácido araquidónico (AA) de fosfatidilcolina y lisoderivados que son transformados en factor activador de plaquetas (PAF). Éste último estimula esfingomielinasa, que genera ceramida por hidrólisis de esfingomielina. La ceramida estimula escramblasa, que participa en la exposición de fosfolípidos y en la formación de vesículas en la membrana celular. Por acción de la ciclooxigenasa, el AA se convierte en prostaglandina E₂ que activa los canales de Ca²⁺ y aumenta el ingreso del mismo al eritrocito.

El aumento de calcio y la disminución de potasio intracelular producen activación de calpaína, que degrada proteínas del citoesqueleto. Se lesiona la membrana, con exposición de fosfatidilserina, vesiculización y disminución del volumen eritrocitario. La exposición de neoantígenos hace que a ellos se una IgG y se produzca la fagocitosis por los macrófagos, principalmente células de Kupffer del hígado.^(14,15)

Entre los agentes que pueden inducir eriptosis se

menciona: hipertermia, clorpromazina, ciclosporina, paclitaxel, plomo, mercurio, bismuto, sales de oro, aluminio, etc.

Son inhibidores de la eriptosis: adenosina, adrenalina/noradrenalina, amiloride, amitriptilina, cafeína, dopamina, eritropoyetina, isoproterenol, y otros.

Hay aumento significativo de la eriptosis en paludismo, drepanocitosis, talasemia, deficiencia de G6PD, deficiencia de hierro, depleción de fosfato, síndrome urémico hemolítico (SUH) y sepsis.

La neocitosis⁽¹⁶⁾, observada en recién nacidos y en astronautas, es una forma particular de eriptosis que tiene lugar en reticulocitos y eritrocitos juveniles.⁽¹⁷⁾

Anemia por restricción de hierro (ARH) es un nuevo concepto, que comprende:⁽¹⁸⁾

- 1) la deficiencia absoluta de hierro (DAH);
- 2) el secuestro de hierro por acción de la hepcidina, como sucede en la anemia de los procesos crónicos (APC), la insuficiencia renal crónica (IRC), el adenoma hepático productor de hepcidina (APH), la mutación del gen de matriptasa-2 (IRIDA), y la deficiencia de cobre;

- 3) la deficiencia funcional de hierro (DFH), en relación con agentes estimulantes de la eritropoyesis, y
- 4) otras condiciones hereditarias con mutaciones que comprometen el transporte y/o la utilización del hierro (DMT1; transferrina; ferroportina; ceruloplasmina; ALAS2; hemo-oxigenasa).

La anemia ferropénica clásica, por deficiencia absoluta de hierro, y la anemia de los procesos crónicos son las causas más frecuentes de anemia en los seres humanos, y pueden presentarse asociadas.⁽¹⁹⁾

Las "anemias microcíticas atípicas" son menos frecuentes, pero importantes para el diagnóstico diferencial y el tratamiento. Son anemias hereditarias, debidas a alteraciones genéticas que comprometen la absorción intestinal de hierro, su transporte y/o su utilización.⁽²⁰⁾

La anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro oral (AFRHO), se define como un aumento menor de 1 g/dl de hemoglobina luego de 4 a 6 semanas de tratamiento con 100 mg de hierro elemental por día.⁽²¹⁾

Si se descartan: el incumplimiento de las indicaciones terapéuticas, el consumo de medicamentos (AAS, AINES e inhibidores de la bomba de protones), y la pérdida de sangre (donaciones, SOMF, etc.), está indicado investigar exhaustivamente un posible compromiso del aparato digestivo.

Un estudio de 300 adultos con AFRHO, sin evidencia de sangrado gastrointestinal, demostró que la afección de base era gastritis atrófica autoinmune en 26% (el 51% de ellos con Hp positivo), infección por Hp sin otras alteraciones en 19%, enfermedad celíaca del adulto en 5%, y sin causa aparente en 7%.⁽²¹⁾

El diagnóstico y el tratamiento de la anemia por deficiencia funcional de hierro (DFH) y la anemia por secuestro de hierro plantean algunas dificultades.⁽²²⁾

Según las Guías Británicas, para estudiar la deficiencia funcional de hierro es necesario utilizar algunos parámetros como el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos, el contenido en hemoglobina de los reticulocitos y el equivalente de hemoglobina reticulocitaria.⁽²³⁾ Estos parámetros son propios de los diferentes contadores electrónicos en uso, y no necesariamente se correlacionan entre ellos.

El VCM y la HCM son índices útiles para el diagnóstico, y para evaluar tendencias a lo largo de semanas o meses. Pero no tienen significación en relación con cambios agudos en la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.

La concentración de ferritina sérica (CFS) es esencial para evaluar y tratar las diversas formas de eritropoyesis con restricción de hierro.

Cuando es inferior a 12 ng/ml, permite diagnosticar ausencia de hierro en los depósitos.

En pacientes con IRC, concentraciones hasta 1200 ng/ml no excluyen la deficiencia funcional de hierro y una buena respuesta al tratamiento con hierro intravenoso.

Cifras superiores a 1200 ng/ml de ferritina sérica hacen necesario investigar sobrecarga de hierro. En este caso se aconseja estudiar los depósitos de hierro en médula ósea con coloración de Perls.

En la anemia por deficiencia funcional de hierro con cifras altas de ferritina sérica, tienen importancia diagnóstica:

- 1) el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos, con menos de 280 g/l de Hb según Siemens (%HRC \geq 6%),
- 2) el contenido en hemoglobina de los reticulocitos, según Siemens (CHR < 29 pg), y
- 3) el equivalente de hemoglobina reticulocitaria, según Sysmex Corporation (Ret-He < 25 pg y en IRC en hemodiálisis < 30,6 pg).

Otros parámetros se hallan en estudio en relación con la respuesta al hierro intravenoso.

En algunas enfermedades se puede observar hiper-

ferritinemia, sin que ello tenga significación en relación con sobrecarga de hierro. Entre estas afecciones se encuentran el síndrome de activación macrofágica, la enfermedad de Still, el shock séptico, el síndrome antifosfolípido catastrófico, la hiperferritinemia con cataratas, y otras.⁽²⁴⁾

Finalmente, mencionaré el factor eritroferone (Erfe). Este nuevo factor, aislado por Kautz y col, es producido por los eritroblastos y actúa en el hígado suprimiendo la producción de hepcidina.⁽²⁵⁾

Según estos investigadores, su forma recombinante sería útil para el tratamiento de las anemias por restricción de hierro debidas a exceso de hepcidina, como sucede en la inflamación, en la IRC y en IRI-DA.

Por otra parte, los antagonistas de este factor servirían para tratar las anemias con sobrecarga de hierro, como es el caso de la beta-talasemia y las anemias diseritropoyéticas congénitas.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al – “Hematology. Basic Principles and Practice”. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008.
- Harrison T, Samuel BU, Akompong T, et al. “Erythrocyte G Protein-Coupled Receptor Signaling in Malarial Infection”. *Science* 2003; 301: 1734-1736.
- Zennadi R, Hines PC, De Castro LM, et al. “Epinephrine acts through erythroid signaling pathways to activate sickle cell adhesion to endothelium via LW- $\alpha\beta_3$ interactions”. *Blood* 2004; 104: 3774-3781.
- Jy W, Johansen ME, Bidot C Jr, et al. “Red cell-derived microparticles (RMP) as haemostatic agent”. *Thromb Haemost.* 2013; 110(4): 751-760.
- Barr J, Chauhan AK, Schaeffer GV, et al. “Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model”. *Blood* 2013; 121: 3733-3741.
- van der Harst P, Zhang W, Mateo Leach I, et al. “Seventy-five genetic loci influencing the human red blood cell”. *Nature* 2012; 492: 369-375.
- Rendon A, van der Harst P, Zhang W, et al. “The Genetic Landscape of the Red Blood Cell”. *Blood* 2012; 120(21): Abstract 973.
- Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, et al. “Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1”. *Blood* 2013; 121(19): 3925-3935.
- Hedrick PW. “Resistance to malaria in humans: the impact of strong, recent selection”. *Malaria Journal* 2012; 11: 349-355.
- Duonan Yu, dos Santos CO, Zhao G, et al. “mir-451 protects against erythroid oxidant stress by repressing 14-3-3 ζ ”. *Genes Dev.* 2010; 24(15): 1620-1633.
- Zhao G, Yu D, Blanc L, et al. “MiR-144/451 facilitates erythroid cellular iron uptake by targeting Rab14”. *Blood* 2012; 120(21): Abstract 609.
- LaMonte G, Philip N, Reardon J, et al. “Translocation of Sickle Cell Erythrocyte MicroRNAs into Plasmodium falciparum Inhibits Parasite Translation and Contributes to Malaria Resistance”. *Cell Host & Microbe* 2012; 12(2): 187-199.
- Chen SY, Wang Y, Telen MJ, Chi JT. “The genomic analysis of erythrocyte microRNA expression in sickle cell diseases”. *PloS One* 2008; 3: e2360.
- Herlax V, Vazquez R, Mate S, Bakás L. “Eryptosis, la muerte suicida de eritrocitos: mecanismo y enfermedades asociadas”. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2011; 45(2): 287-296.
- Lang F, Lang E, Föller M. “Physiology and pathophysiology of eryptosis”. *Transfus Med Hemother* 2012; 39(5): 308-314.
- Rice L, Alfrey CP. “The negative regulation of red cell mass by neocytolysis: physiologic and pathophysiological manifestations”. *Cell Physiol Biochem* 2005; 15(6): 245-250.
- Song J, Yoon D, Thiagarahan P, Prchal JT. “Molecular Basis of Neocytolysis”. *Blood* 2012; 120(21): Abstract 2093.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. “Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis”. *Blood* 2010; 116(23): 4754-4761.
- Gangat N, Wolanskyj AP. “Anemia of Chronic Disease”. *Seminars in Hematology* 2013; 50(3): 232-238.
- Camaschella C. “How I manage patients with atypical microcytic anaemia”. *Brit J Haemat* 2012; 160: 12-24.

21. Hershko C, Camaschella C. "How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia". *Blood* 2014; 123(3): 326-333.
22. Brugnara C, Mohandas N. "Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrobe's original 1934 classification to the third millennium". *Curr Opin Hematol* 2013; 20(3): 222-230.
23. Thomas DW, Hinchliffe RE, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, and British Committee for Standards in Haematology. "Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency". *Brit J Haemat* 2013; 161: 639-648.
24. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz E, et al. "The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome". *BMC Medicine* 2013; 11: 185-195.
25. Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. "The Erythroid Factor Erythroferrone and its Role in Iron Homeostasis". American Society of Hematology. 55th Annual Meeting and Exposition, New Orleans, USA. 2013; Abstract 4.