

Hemoglobinas inestables

Aurora Feliú



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 13 N° 3: 110-112
Septiembre-Diciembre 2009

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de las hemoglobinas pueden clasificarse, de manera general, en alteraciones cuantitativas o cualitativas.

Los defectos cuantitativos se caracterizan por la síntesis disminuida o ausente de alguna de las cadenas de globina, mientras que en los trastornos cualitativos la molécula sintetizada es diferente a la normal y alguna o varias funciones de la hemoglobina están alteradas.

Se denominan hemoglobinas inestables a las variantes con mutaciones que determinan una disminución de la solubilidad.

Se han reportado más de 250 hemoglobinas inestables de un total de 800 variantes descriptas. Sólo las variantes de cadena alfa, beta y gama se asocian a manifestaciones clínicas, dado que las variantes de cadena delta, por su concentración baja, no ocasionan sintomatología.

Si bien la mayoría de las hemoglobinas inestables dan sintomatología en los heterocigotas, también se han descrito pacientes homocigotas.

La hemoglobinas inestables han sido reportadas en diversos grupos étnicos, y casi un tercio de ellas son el resultado de mutaciones nuevas, siendo los padres normales.

FISIOPATOLOGÍA

La anomalía primaria, responsable de la inestabilidad de la cadena o de la hemoglobina, puede afectar la estructura secundaria (alfa hélice o zonas interhélice), la estructura terciaria tridimensional del monómero o la estructura cuaternaria.

Dentro de los mecanismos se describen:

- anomalías en el bolsillo del hemo, por lo tanto el hemo no está unido firmemente a la globina y el agua puede entrar al bolsillo normalmente

hidrofóbico, determinando dímeros y tetrámeros sin hemo.

- interferencia con la estructura alfa hélice, a menudo debido a que un aminoácido es reemplazado por el aminoácido prolina o por interferencia en las uniones interhélice alterando la estructura secundaria.
- reemplazo de un aminoácido no-polar interno por uno polar afectando la estructura terciaria.
- interferencia en la unión de las subunidades alfa beta, específicamente las uniones alfa1beta1, determinando la disociación en monómeros y favoreciendo la formación de metahemoglobina.
- Elongación de la cadena de globina.

MECANISMO MOLECULAR

Desde el punto de vista molecular los mecanismos responsables de la aparición de las hemoglobinas inestables pueden ser:

- mutaciones puntuales
- mutaciones puntuales seguidas de modificaciones post traducción de la hemoglobina codificada
- deleciones de 1 a 8 codones que llevan a deleción de un número pequeño de aminoácidos, incluyendo el sitio de unión del hemo
- duplicación de codones en tándem que determina la duplicación de un número pequeño de aminoácidos
- mutaciones que alteran el marco de lectura o codones de terminación que determinan la síntesis de una cadena elongada

De todos estos mecanismos moleculares el más frecuente es la sustitución de un aminoácido.

Se han reportado un número mayor de variantes inestables de cadena beta que de cadena alfa, quizás porque al estar éstas en menor proporción pueden pasar inadvertidas con facilidad.

MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA ANEMIA

Las hemoglobinas inestables poseen una tendencia variable a la formación de Cuerpos de Heinz. Estos precipitados intraeritrocitarios son el resultado de la desnaturalización de la hemoglobina y de la formación de hemicromos.

Los hemicromos se generan cuando el hemo sale del bolsillo que lo contiene, y se une a otro sitio, luego de que las cadenas alfa o beta han sufrido cierto grado de desnaturalización.

Los Cuerpos de Heinz se unen a la superficie interna de la membrana eritrocitaria, principalmente a la porción citosólica N-terminal de la Banda 3, por uniones hidrofóbicas.

Los eritrocitos, que contienen estas inclusiones, al atravesar los sinusoides esplénicos son destruidos por un mecanismo conocido como "pitting", en el cual una porción de la membrana es eliminada. Así, los eritrocitos discoides paulatinamente se transforman en esferocitos y son removidos de la circulación.

La membrana eritrocitaria también puede dañarse como resultado de la peroxidación y entrecruzamiento de las proteínas, secundaria a la presencia de hemo y hierro libre.

Por otra parte, algunas hemoglobinas inestables pueden tener alterada la afinidad por el O₂. Las variantes inestables que presentan alta afinidad por el O₂ tienen menor grado de anemia por la eritrocitosis secundaria al aumento de eritropoyetina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las hemoglobinas inestables se caracterizan por presentar una amplia variedad de fenotipos los cuales están determinados por el grado de inestabilidad de la cadena de globina o de la hemoglobina variante y son el resultado de:

- Cadenas alfa o beta muy inestables que se destruyen tan rápidamente que no se detecta la cadena variante ni la hemoglobina dando un fenotipo talasémico
- La globina variante se une al hemo pero no se asocia a otras globinas, por lo tanto los Cuerpos de Heinz precipitan en los precursores eritroides, llevando a diseritropoyesis y eritropoyesis ineficaz, originando un cuadro de beta talasemia dominante que resulta de la herencia de una cadena beta superinestable
- Un grado menor de inestabilidad le permite a la hemoglobina variante ser sintetizada ocasionando anemia hemolítica.
- Las variantes superinestables de cadena alfa son generalmente silentes pero si interactúan con alfa talasemia, el fenotipo puede ser: de Hb H, de anemia hemolítica o simular beta talasemia intermedia, en este último caso no hay Hb H detectable, hay diseritropoyesis y los estudios de síntesis de cadena muestran un aumento paradójico de la relación alfa:beta.

mia hemolítica o simular beta talasemia intermedia, en este último caso no hay Hb H detectable, hay diseritropoyesis y los estudios de síntesis de cadena muestran un aumento paradójico de la relación alfa:beta.

- Un fenotipo con ambas características de talasemia y de anemia hemolítica con Cuerpos de Heinz puede ser producido tanto por un ritmo reducido de síntesis de la variante inestable como por la marcada inestabilidad que lleva a la destrucción de la cadena variante o de los dímeros alfa beta antes de que ocurra el ensamblaje de los tetrámeros.

El grado de anemia puede ser variable, dependiendo del mecanismo molecular subyacente, pudiendo aparecer los síntomas en la infancia, la niñez o la edad adulta. Las variantes con inestabilidad leve no presentan manifestaciones clínicas ni de laboratorio y sólo se detectan en el marco del tamizaje poblacional.

Los pacientes pueden presentar crisis aplásicas secundarias a infecciones, incluida Parvovirus B19.

Las crisis de hiperhemólisis también pueden ser producidas por infecciones y/o exposición a drogas oxidantes. Algunos pacientes agravan la anemia por deficiencia de ácido fólico.

La ictericia puede ser constante o episódica como así también la emisión de orinas oscuras como consecuencia de la eliminación de dipirroles.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las hemoglobinas inestables exige además de los métodos de laboratorio convencionales una alta sospecha clínica, descartando otras causas más frecuentes de anemia hemolítica.

El laboratorio inicial incluye: el hemograma con la observación exhaustiva de la morfología eritrocitaria, la electroforesis de hemoglobina a diferentes pH, la tinción para evidenciar la presencia de los Cuerpos de Heinz y los tests del calor y de isopropanol para demostrar la inestabilidad de la hemoglobina. La determinación de la P₅₀ y el nivel de metahemoglobina ayudarán a caracterizar la variante en estudio, dependiendo el diagnóstico final del análisis molecular del paciente y su grupo familiar.

TRATAMIENTO

Se recomienda la suplementación con ácido fólico y evitar la ingesta de las drogas oxidantes que pudieran exacerbar la hemólisis.

La esplenectomía sólo está indicada en aquellos pacientes con hemólisis grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bain, B J. *Haemoglobinopathy Diagnosis*. Blackwell Publishing Ltd, 2006.
2. Steinberg, M et al. *Disorders of Hemoglobin*. Cambridge University Press, 2001.
3. Wajcman, H et al. *The Unstable Hemoglobins: some genetic aspects*. *BJMG* vol 5 Number 3&4, 3, 2002.
4. Wajcman, H et al. *Unstable and Thalassemic a chain Hemoglobin variants: a cause of Hb H disease and Thalassemia intermedia*. **Hemoglobin**. 32 (4):327-49, 2008.
5. Yu, X et al. *An erythroid chaperone that facilitates folding of a globin subunits for hemoglobin synthesis*. *The Journal of Clinical Investigation*. Vol 117, 7, 1856. 2007.