

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LVII

30 DE ABRIL DE 1955

NUMERO 2

REVISIONES DE CONJUNTO

LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES Y SUS CONSECUENCIAS EN LA CLINICA

R. FRANCO, J. G. ESCALADA, A. GONZÁLEZ MARTÍNEZ
y S. ALONSO JIMENO.

Clinica Médica Universitaria. Profesor: JIMÉNEZ DÍAZ.
Hospital Provincial.

I. INTRODUCCIÓN.

La hemoglobina es un prótido del grupo de los heteroproteídos o proteínas conjugadas, caracterizados, como sabemos, porque al ser hidrolizados dan lugar a aminoácidos junto a otras sustancias de naturaleza diversa, o dicho de otro modo, son cuerpos formados por la combinación de una sustancia proteica con otra que no lo es. La porción no proteica se denomina genéricamente grupo prostético y la otra porción grupo proteico; éste tiene caracteres variables y está formado por diversos aminoácidos, mientras aquél es absolutamente diferente en cada caso; de ahí que, según la naturaleza del grupo prostético, se hallan divididos los heteroproteídos en cinco grupos, a saber: 1) Fosfoproteídos, en los que el grupo prostético es el ácido fosfórico. 2) Gluco o mucoproteídos, en los que es un ácido complejo de naturaleza glucídica. 3) Nucleoproteídos, en los que el grupo prostético está formado por el ácido nucleico o nucleínico. 4) Lipoproteídos, en que son ácidos grasos; y 5) Los cromoproteídos, que están constituidos por la unión de una proteína con un núcleo prostético coloreado y a los cuales pertenece la hemoglobina.

FEARON ha dividido los cromoproteídos en:

- a) Hemocromos o pigmentos sanguíneos.
- b) Citocromos o pigmentos hemínicos de las células aerobias animales y vegetales.
- c) Fitocromos o cromoproteídos vegetales.

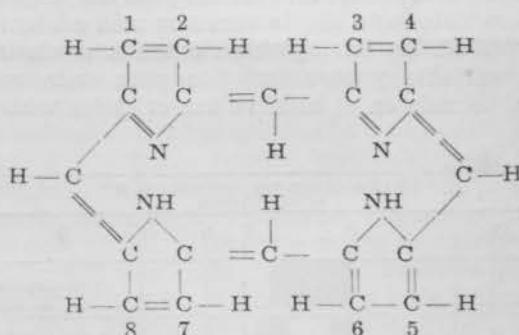
Clasificación la más útil, entre las numerosas existentes, por su sencillez.

Los hemocromos o pigmentos de la sangre pueden dividirse a su vez en dos grupos: 1) Hemocromos con grupo prostético tetrapirrólico. 2) Hemo-

cromos con grupos prostéticos desconocidos. Encuentrándose la hemoglobina en el primer grupo.

El grupo prostético tetrapirrólico es un derivado coloreado del pirrol y precisamente de la porfina.

La porfina ($C_{20}H_{14}N_4$) resulta, según FISCHER, de la unión de 4 anillos pirrólidos por medio de 4 grupos metínicos y su fórmula desarrollada es la siguiente:



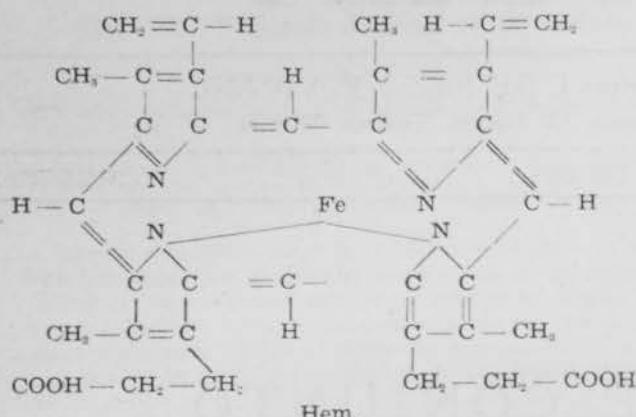
Porfina.

Esta porfina no es un producto natural, sino obtenido por síntesis.

Si en la porfina se sustituyen los hidrógenos de los carbonos numerados del 1 al 8 por grupos etílicos, vinílicos, etc., se obtienen las porfirinas, de las cuales se llaman etioporfirinas las resultantes de reemplazar los 8 átomos de carbono por 4 grupos metílicos y 4 etílicos, existiendo de este modo 4 etioporfirinas de las cuales nos interesa la etioporfirina 3, que es la 1-3-5-8 tetrametil-2-4-6-7 tetraetil porfirina, de la que sustituyendo los 4 grupos etílicos por 2 restos vinílicos y 2 radicales propionícos en los carbonos 2 y 4, 6 y 7, respectivamente, se obtiene la protoporfirina. En la molécula de la protoporfirina puede entrar fácilmente un átomo del hierro, dándose lugar, según que dicho átomo sea di o trivalente, a los siguientes compuestos: 1) *Hemina*, que resulta de la unión de la protoporfirina más hierro trivalente. 2) *Hem*, de la protoporfirina y

hierro bivalente. Este grupo *hem* o protoporfirina ferrica es el grupo prostético de la hemoglobina, la cual se obtiene si se une a la globina natural, constituyéndose el hemocromógeno si es la globina desnaturalizada la que se une a dicho grupo prostético.

La hemoglobina tiene, pues, por grupo prostético el *hem* cuya fórmula es la siguiente:



y merced a dicho grupo prostético tiene la propiedad de oxidarse y reducirse con gran facilidad.

Presenta un color rojo de tonalidades distintas, según se encuentre reducida u oxidada (rojo vivo la oxihemoglobina y rojo vino la reducida). Es soluble en el agua, dando lugar a seudosoluciones coloidales que no ultrafiltran ni dializan y es insoluble en los disolventes de las grasas. Es ópticamente activa, desviando hacia la derecha el plano de la luz polarizada y su punto isoeléctrico se encuentra en un pH de 6,78; tiene un elevado peso molecular, habiéndose calculado, según veremos más adelante, en unos 68.000. La hemoglobina oxidada cristaliza de modo variable y característico para cada especie animal, siendo en el hombre sus cristales rectangu-

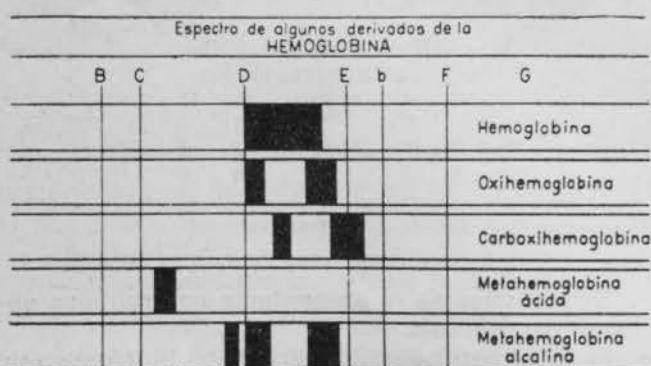


Fig. 1.

lares o romboidales. Su espectro de absorción presenta una ancha banda entre las rayas D y E del espectro, mientras que la oxihemoglobina da lugar a una banda estrecha junto a la raya D y una más ancha próxima y precediendo a la E; la carboxihemoglobina tiene un espectro análogo, si bien con ambas bandas desviadas hacia la derecha, de modo que la banda más ancha sobrepasa la línea E del espectro. La porción globinica de la hemoglobina se descompone por hidrólisis en aminoácidos (fig. 1).

La hemoglobina se encuentra normalmente en el ser humano bajo dos formas: una, que sólo aparece después del nacimiento, que es la llamada he-

moglobina N o A por PAULING y SINGER, y otra, la hemoglobina F, que se encuentra en la sangre fetal y que va desapareciendo progresivamente en los individuos normales después del nacimiento, para ser sustituida por la anterior, y que pueden ser diferenciadas como veremos más adelante, pero cuya diferencia se encuentra no en el grupo *hem*, sino en la fracción globinica. Ya dijimos antes que ésta se encuentra constituida por aminoácidos que se integran en cadenas de polipéptidos, los cuales se distribuyen de una manera específica, desconociéndose los complicados detalles del desdoblamiento o integración de tales cadenas, de ahí que los medios de que hemos de valernos para diferenciar estas dos clases de hemoglobinas normales en el ser humano, dentro de las características de aparición y edad antes señaladas, haya de hacerse sobre la fracción proteica del pigmento; y así la proteína de la hemoglobina normal del adulto se comporta como un componente sencillo en el aparato de Thiselius a un pH de 6,5, según han demostrado PAULING, SINGER e ITANO, entre otros. A un pH de 6,5 su movilidad ha sido computada como de $2,4 \times 10^{-5}$ cm² voltios segundo. Es rápida y completamente desnaturalizada a altas concentraciones de soluciones alcalinas y contiene dos grupos sulfhidrilo por molécula.

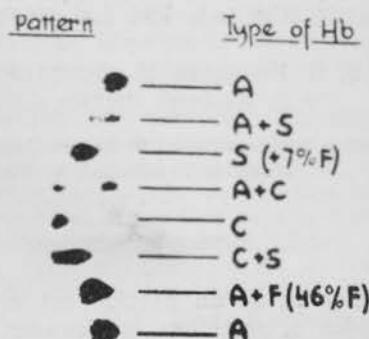


Fig. 2.—Patrones electroforéticos en papel de filtro de las diferentes hemoglobinas. (Según SINGER.)

La hemoglobina A (así vamos a llamarla de acuerdo con SINGER) forma cristales ortocrómicos y da lugar a la formación de anticuerpos específicos y su electroforeograma queda señalado en la figura 2, así como su patrón electroforético sobre papel de filtro.

La hemoglobina F tiene, en un pH 6,5, una movilidad electroforética igual a la de la hemoglobina A (en el aparato de Thiselius), de ahí que por este procedimiento no se puedan diferenciar estos dos tipos normales de hemoglobina, ya que la pretensión de poderlo hacer usando un puffer de PO₄HNa₂ al 0,01 requiere posteriores estudios, dado que diferentes grupos de investigadores han obtenido resultados no concordantes.

En estudios de absorción se ha demostrado que la banda del triptófano aparece a 2.888 Å en la hemoglobina F y a 2.910 en la A, siendo, sin embargo, el más fácil método de diferenciación de la hemoglobina F con la A el hecho de que la primera presenta una marcada resistencia a ser desnaturalizada por los álcalis, lo cual puede demostrarse por sencillas técnicas, de las cuales la más fácil es la que exponemos a continuación:

Consiste en la exposición de 0,01 cm³ de una solución de hemoglobina, libre de estroma, al 10 por 100 en una solución N/12 de NaOH exactamente

durante un minuto, interrumpiéndose la reacción por la adición de 3,4 cm³ de un reactivo formado por la adición de 1 cm³ de una solución N/10 de ClH sobre 400 cm³ de solución semisaturada de (SO₄NH₄)₂, reactivo por el cual precipitan los cromógenos desnaturalizados, paralizándose al tiempo la reacción al descender el pH. Tras filtración la hemoglobina inalterada es determinada en un colorímetro fotoeléctrico, comparándose la concentración del filtrado con la inicial, y expresándose en tanto por ciento con relación a la cantidad de comienzo y hablándose entonces de valores de desnaturización en un minuto.

Con esto quedan terminadas las consideraciones bioquímicas fundamentales sobre la hemoglobina y pasamos a hacer un resumen de lo que sobre el metabolismo de este pigmento se conoce.

II. METABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA.

Para la formación de la hemoglobina se necesita la presencia de proteínas, de pirroles, de hierro y otras sustancias, que por así decirlo rigen sus proporciones dentro del hematíe.

Las proteínas facilitan los aminoácidos que van a formar la globina y son numerosas las observaciones que demuestran la importancia de un aporte suficiente en la formación del pigmento. Se ha demostrado que puede formarse globina a partir de mezclas de aminoácidos y que la administración a perros anemiacos de prolina, treonina, ácido glutámico, cistina, ácido aspártico, histidina, glicina, fenilalanina, metionina, triptófano, leucina, isoleucina, alanina, tirosina, valina, arginina, hidroxiprolina en cantidades de 1 a 2 gr. diarios eran eficaces, en orden decreciente, para producir hemoglobina. No es claro el papel específico de cada aminoácido, aunque parece que el triptófano, la cistina, la histidina y la tirosina son indispensables. Estos aminoácidos son aportados mediante los alimentos proteicos ingeridos en la dieta.

Los pirroles son suministrados por la hemoglobina de la dieta, aprovechándose también los que resultan del catabolismo hemoglobínico y quizás, aunque no está absolutamente esclarecido, los de la clorofila, ingerida en forma de alimentos vegetales. El hierro es aprovechado a partir del de la dieta, pareciendo existir un mecanismo regulador de su absorción según las necesidades y poseyendo el organismo la capacidad de almacenarlo como hierro de reserva, siendo muy escasa la capacidad de eliminación del mismo.

El cobre, el cobalto, el níquel, el manganeso, las vitaminas del grupo B y la B₁₂, el ácido fólico, la vitamina C y las hormonas tiroidea y foliculina parecen tener diversos papeles en la maduración del hematíe y, por tanto, en parte, en la formación y equilibrio de su pigmento. Ingeridos estos cuerpos, y con un estado de equilibrio digestivo y de absorción, pasan al torrente circulatorio por el que llegan al hígado para su ulterior elaboración y almacenamiento y a la médula ósea, la cual es la encargada de formar los hematíes, los que son destruidos ulteriormente en el sistema retículoendotelial, fundamentalmente del bazo y del hígado y médula ósea, quedando libre la hemoglobina contenida en ella.

Según los conceptos en boga, la hemoglobina se rompe en su anillo protoporfirínico por la desaparición por oxidación del puente meténico A, quedando un cuerpo abierto, unido aún al hierro y a

la globina, llamado por LEMBERG verdehemoglobina, del cual se separaría el hierro, pasaría al torrente circulatorio en forma de hierro plasmático, persistiendo la unión globina-grupo prostético sin hierro, que no sería sino la bilirrubina globina o bilirrubina indirecta. La proteína sería liberada por las células hepáticas, ingresando probablemente en el torrente circulatorio donde quizás sea aprovechada sucesivamente para formar hemoglobina, excretándose la bilirrubina por los canalículos biliares al tubo digestivo, donde sería transformada en mesobilinógeno, urobilinógeno, estercobilinógeno, urobilina y estercobilina, reabsorbiéndose en gran parte.

Ahora bien, cualquier trastorno en la constitución del hematíe, bien sea por anomalías constitucionales o adquiridas, anomalías que en el primer caso pueden radicar no sólo en el estroma, sino en la molécula misma de la hemoglobina, se traduce sistemáticamente en un aumento de destrucción de glóbulos rojos y, en consecuencia, en una alteración del metabolismo hemoglobínico con valores exagerados en la eliminación del pigmento derivado de la hemoglobina y un trastorno en la formación del hematíe, traducido en anemia con las anormalidades morfológicas del eritrocito y síntomas derivados de todas estas alteraciones.

III. ESTUDIO DE LAS HEMOGLOBINAS CONOCIDAS.

Ya en la introducción dejábamos sentado que la hemoglobina normal puede presentarse, dentro de limitaciones conocidas, en dos formas: una, a la que llamábamos hemoglobina A, que sería la normal en el ser humano después del nacimiento, y otra, hemoglobina F, que sería normal en la vida intrauterina; pero el posterior conocimiento de la existencia de una hemoglobina anormal en la enfermedad de células falciformes sirvió de base para que PAULING y colaboradores sentasen el hecho de que en circunstancias anómalas la hemoglobina humana puede presentarse en diferentes formas moleculares, lo cual ha adquirido una enorme importancia desde el punto de vista no sólo hematológico y genético, sino también conceptual, al poderse poner de manifiesto que la alteración estructural de una molécula puede dar lugar a todos los síntomas que caracterizan a una compleja enfermedad.

Dejando aparte estos conceptos, creemos útil sistematizar las diferentes clases de hemoglobina hasta hoy conocidas y las circunstancias en las que se encuentran.

Hemoglobina F.—La hemoglobina fetal es producida durante la vida intrauterina, constituyendo del 55 al 88 por 100 de la hemoglobina total en el momento del nacimiento. Posteriormente va disminuyendo, siendo reemplazada gradualmente por la hemoglobina A, para quedar reducida a un 10 por 100 en el cuarto mes y desaparecer prácticamente de la circulación entre el 11 y 12 mes. Ya se han señalado los caracteres fundamentales, de los cuales el más importante, desde el punto de vista práctico, es, como quedó dicho, su resistencia a ser desnaturizada por los álcalis; pero es el momento de señalar que esta hemoglobina, que es normal en el feto y en el niño recién nacido, puede persistir, en cantidad variable, en ciertos tipos de anemias y, por tanto, en el hombre adulto su presencia debe ser considerada como absolutamente anormal y capaz por ello de dar lugar a los cuadros clínicos que al final resumiremos.

Hemoglobina A.—Ya hemos señalado sus caracteres físico-químicos y por tanto sólo hemos de citarla en esta exposición de las hemoglobinas conocidas. A partir del año de edad constituye prácticamente el 100 por 100 de la hemoglobina contenida en los eritrocitos del ser humano normal y, en general, a diferentes proporciones se encuentra mezclada con las hemoglobinas anormales, como veremos más adelante.

Hemoglobina S.—Así llamada por SINGER y CHERNOFF, en la hemoglobina anormal encontrada dentro de los eritrocitos de enfermos afectos de la llamada enfermedad falciforme. En el aparato de Thiselius, y a un pH de 6,5, la hemoglobina se mueve más rápidamente que la A y que la F, siendo su movilidad aproximada de $2,9 \times 10^{-5}$ cm² voltios segundo. En electroforesis sobre papel de filtro, y a un pH de 8,6, su movilidad es menor que la de las hemoglobinas A y F. Su punto isoeléctrico es de 7,09 y cristaliza en formas de agujas y prismas birrefringentes que se diferencian claramente de los cristales de las he-

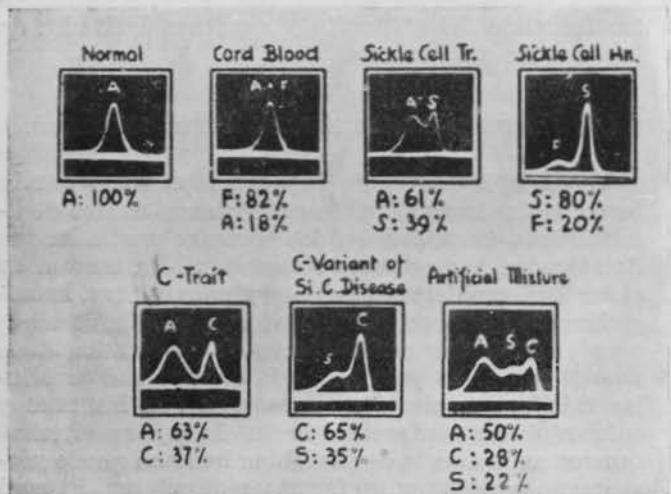


Fig. 3.—Electroforetogramas de las diferentes hemoglobinas humanas.

moglobinas A y F. La hemoglobina S no es resistente a la desnaturización por álcalis y en su forma oxigenada es tan soluble como la hemoglobina A, mientras que cuando se encuentra reducida su solubilidad es tan sólo de un 1 por 100 en comparación con el pigmento normal, fenómeno que tiene extraordinaria importancia según vamos a ver, ya que es el responsable de la forma anormal de los eritrocitos falciformes.

Efectivamente, las soluciones de hemoglobina S reducida, concentradas al 10 por 100, son muy viscosas conteniendo los llamados tactoides, que pueden ser visualizados en el microscopio de fases. Los tactoides son masas orientadas de moléculas que tienen la forma de largas agujas y de navios, forma que es extraordinariamente parecida a la de las mismas células falciformes; a una mayor concentración la hemoglobina S reducida da lugar a la formación de un gel, fenómeno que es específico de la hemoglobina S, y que es debido a la polimerización de sus moléculas entre sí o con las de otras hemoglobinas.

La concentración mínima de pigmento S para formar un gel, o sea su punto de gelificación mínima, es diferente si polimerizan sólo moléculas de hemo-

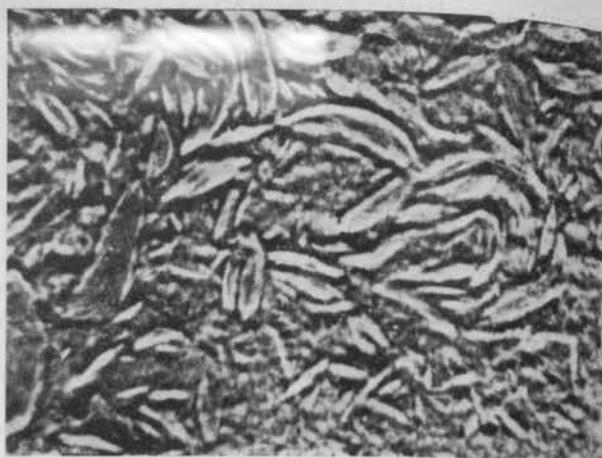


Fig. 4.—Tactoides en soluciones de Hb S reducida. (Tomada de SINGER y CHERNOFF.)

globina S o si participan en el fenómeno moléculas de otras hemoglobinas; dicho valor mínimo, expresado procentualmente, es de 20 a 25 gr. por 100 para un hemolizado que contenga sólo hemoglobina S o hemoglobina S y F, sabiendo, como hoy se sabe, que las moléculas de la hemoglobina F son incapaces de polimerizarse con las de la hemoglobina S; de 26 a 28 gr. por 100 si contienen la mezcla de hemoglobinas S y C, y de 29 a 35 gr. por 100 si la mezcla hemoglobínica es de A y S, con lo cual tenemos un método bastante sencillo para distinguir si existe alguno y cuál es el pigmento que acompaña a la hemoglobina S. Cuando la hemoglobina intracorpicular está concentrada dentro del hematíe alrededor del 34 por 100, aparece el fenómeno falciforme; es debido o a la formación de tactoides o a la gelificación de los compuestos reducidos de la hemoglobina S dentro de las células. Si la cantidad de hemoglobina S es menor, el fenómeno puede no aparecer y en tales casos sólo el análisis electroforético puede demostrar la presencia del pigmento anormal, lo cual tiene gran importancia, como se comprende, desde el punto de vista genético y médico legal.

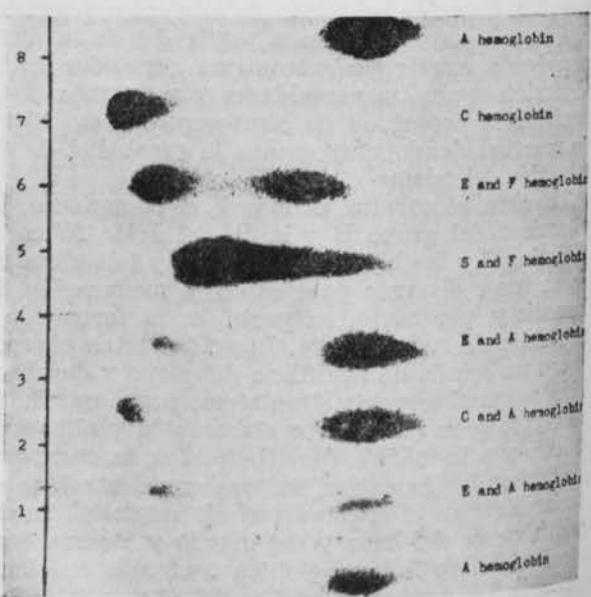


Fig. 5.—Patrones electroforéticos en papel de filtro de las diferentes hemoglobinas humanas, incluida la E. (Según CHERNOFF.)

Hemoglobina C.—Este pigmento anormal es el de más rápida movilidad a un pH de 6,5 en el aparato de electroforesis de Thiselius, habiéndose calculado dicha movilidad en $5,2 \times 10^{-5}$ cm² voltios segundo, mientras que en la electroforesis por papel de filtro se mueve mucho más despacio. No es resistente a la desnaturalización por los álcalis y es capaz de combinarse con la hemoglobina F formando polímeros, pero por si misma no produce el fenómeno falciforme. Apenas se conoce nada de sus caracteres espectroscópicos, cristalográficos o inmunológicos.

Hemoglobina D.—Este raro pigmento tiene la misma movilidad electroforética que la hemoglobina F en el aparato de Thiselius y en el papel de filtro, pero con la solubilidad de la hemoglobina A, por lo cual los pigmentos reducidos de la misma no forman tactoides ni gelifican y son por ello incapaces de dar lugar al fenómeno falciforme. Debe, por tanto, sospecharse su presencia cuando en los hemolizados de eritrocitos no falciformes aparece una hemoglobina que electroforéticamente se comporta como la F, pero que es mucho más soluble que esta última. Tanto la hemoglobina S como la C y la D se han encontrado casi exclusivamente en individuos de raza negra.

Hemoglobina E.—En octubre pasado publican CHERNOFF y VIRGINIA MINNICH e ITANO, BERGREN y STURGEON, separadamente, el hallazgo de una nueva forma anormal de hemoglobina humana. Estudiando los primeros individuos tailandeses con un síndrome de anemia mediterránea, y con objeto de ver si efectivamente se trataba de este tipo de anemia, encuentran una nueva hemoglobina, la cual pudieron separar electroforéticamente por electroforesis en papel de filtro modificando ligeramente el método de Smith y Conley. Dicha hemoglobina, estudiada posteriormente por ITANO, era en todo idéntica a la que había encontrado dicho autor y sus colaboradores, y siguiendo la nomenclatura actualmente admitida fué denominada Hemoglobina E. Dicha hemoglobina se desplaza en el papel de filtro entre la C y la S; su espectro de absorción es el característico de la oxihemoglobina y sus caracteres analíticos no se desvían de los de la hemoglobina normal del adulto.

El estudio de una familia de ocho miembros por CHERNOFF ha permitido asegurar que, como las anteriormente descritas, está unida a un factor hereditario, pudiéndose transmitir la enfermedad bien como enfermedad completa o bien como rasgo oculto. La enfermedad completa no se diferencia en nada de la anemia mediterránea, de la que solamente se puede distinguir por el estudio electroforético de la hemoglobina. El rasgo oculto es asintomático. En el primer caso, se encuentra la hemoglobina E como principal componente y hemoglobina F. En el segundo, ésta no aparece, hallándose únicamente hemoglobina A y hemoglobina E.

Dado lo reciente de las publicaciones citadas hay que esperar nuevos hallazgos y un mejor estudio físico-químico de la citada hemoglobina E.

En resumen, hemos visto que existen seis tipos de hemoglobina humana. Una de ellas, la A, que podemos considerar como normal; otra, la F, sólo es normal en la vida intrauterina y, en pequeñas proporciones, durante el primer año de la vida, y, por fin, las otras cuatro formas, S, C, D y E, que sólo

aparecen en condiciones anómalas y son por consiguiente las hemoglobinas anormales.

Interesa saber cuál es el motivo por el cual el organismo es capaz de formar estas hemoglobinas anómalas. En este sentido, dos clases de enfermedades, en las cuales los hematíes de los individuos afectos son portadores de dichas hemoglobinas anormales, han sido estudiadas con extrema minuciosidad, con objeto de aclarar la patogenia de las mismas y por tanto de su defecto fundamental: la fabricación de una hemoglobina anormal. Dichos estudios se deben fundamentalmente a VALENTINE y NEEL, a DAMESHEK y cols., a WINTROBE y los suyos, a MONCRIEFF y WHITBY, etc., en lo que se refiere a la thalasemia, y a PAULING, ITANO, SINGER, WELLS, HAHN, CHERNOFF, etc., en relación con la anemia de células falciformes.

Pasamos a hacer una rápida revisión de estos estudios y de lo que hoy se conoce sobre el problema.

En la anemia de Cooley, o enfermedad thalasémica mayor, lo característico es la aparición, en condiciones anormales, de hemoglobina F en el niño en épocas de la vida en las que prácticamente no debe existir. En la forma completa de esta enfermedad los hematíes, a más de poseer dicha hemoglobina anormal, son pobres en pigmentos, que como veremos adquieren una disposición "sui generis" dentro del hematíe, lo que hace suponer que en todas las variedades de dicho síndrome existiría una anomalía en la utilización del Fe para la construcción de la molécula hemoglobínica, anomalía que no estaría relacionada con el metabolismo férrico en sí, sino con el aprovechamiento de dicho metal, y de ahí la aparición de la hipersideremia característica con considerable aumento del hierro plasmático, a pesar de la pronunciada hipocromia de los glóbulos rojos. Se pensó, en un principio, que dicho trastorno pudiera estar en relación con procesos de etiología infecciosa o parasitaria (kala-azar, paludismo, etcétera), con una eritremia con fenómenos de hipoplenismo, etc., pero desde VALENTINE se piensa que dicho trastorno es genético y hereditario, debido a la presencia de dos factores alélicos, cada uno procedente de un progenitor, que se oponen a la síntesis de la hemoglobina normal del adulto sano, de modo que sería un trastorno genético, homozigótico, el causante de la anemia de Cooley o thalasemia mayor.

En las formas incompletas, o thalasemia minor, el trastorno genético sería heterozigótico, interviniendo, por tanto, un sólo factor alélico, contrario a la formación normal de hemoglobina y siendo por ello mucho menor la proporción de hemoglobina F. Lo que se heredaría sería un defecto congénito de naturaleza metabólica, en virtud del cual la síntesis de la hemoglobina no se lleva a cabo en la cantidad necesaria, a pesar de no estar nunca descendido el Fe plasmático, como han demostrado recientemente SMITH y cols. al poner de manifiesto que la proteína plasmática encargada del transporte del Fe o siderofilina, que es una betaglobulina perteneciente a la fracción IV-7 de COHN, se halla en estos enfermos absolutamente saturada de hierro en vez de contener, como sucede normalmente, sólo un tercio de su total saturación. Pero, además, en los enfermos thalasémicos se heredaría asimismo una incapacidad congénita para cambiar el mecanismo de síntesis de la hemoglobina fetal por el de la hemoglobina A propia del adulto.

En lo que se refiere a la enfermedad falciforme,

completa o incompleta, lo característico es la aparición en proporciones diferentes de la hemoglobina anormal S, la cual es la causante del fenómeno falciforme y de todos los síntomas de la enfermedad; aquí también habría que hacerse la pregunta de en dónde estriba la diferencia de esta hemoglobina con la normal y cuál es la causa de la misma. La diferencia es imposible explicarla por distintos pesos moleculares ni aun en una forma diferente. Estudios de PAULING, ITANO, SINGER y WELLS concluyen en que la explicación más plausible de dicha diferencia estriba en un distinto número o clases de grupos ionizables en ambas hemoglobinas, demostrando experimentalmente que el número neto de cargas positivas, o sea el número total de cationes menos el de aniones, es mayor en la hemoglobina S que en la normal, lo que ha sido confirmado por GERMAN y WYMAN; esa diferencia de cargas no se encuentra en el grupo prostético, sino en las cadenas de polipéptidos que constituyen la globina, de modo que sería en la superficie de la molécula de hemoglobina donde existiría algo anormal que se manifestaría tanto más cuanto más reducida estuviese la molécula hemoglobínica. Esta anomalía se traduciría en la capacidad de formar cadenas intramoleculares que interferirían la libertad del hierro, lo que concuerda con las observaciones de SHERMAN. Esta anomalía, indudablemente de origen metabólico, estaría condicionada genéticamente por la existencia de factores hereditarios que, según fueren homo o heterozigóticos, darían lugar al síndrome falciforme completo o incompleto, según sostienen TALIAFERRO y HUCK y, más recientemente, NEEL. En lo que se refiere a las otras hemoglobinas anormales, también parecen ligadas a un defecto genético y, como en todas, este defecto se hereda con carácter recesivo.

En resumen, la aparición de las hemoglobinas anormales, consideradas desde un punto de vista patogenético, parece ser debido a la existencia de determinados trastornos metabólicos desconocidos, trastornos que son de origen congénito y hereditario, rigiéndose dicho carácter por las leyes de Mendel como factor recesivo.

Vamos ahora a estudiar cuáles son las enfermedades a que pueden dar lugar la aparición de estas hemoglobinas anormales, considerando cómo su existencia puede explicar todos y cada uno de los síntomas que caracterizan el cuadro clínico de dichas afecciones.

A) ENFERMEDADES DEBIDAS A LA PERSISTENCIA DE LA HEMOGLOBINA F.

La aparición en el adulto de la hemoglobina F da lugar a la enfermedad thalasémica; según que la herencia sea homo o heterozigótica, podemos distinguir una forma grave o anemia de Cooley o thalasemia mayor de Valentine y Neel, y una forma leve que a su vez puede manifestarse como la llamada por dichos autores thalasemia minor o enfermedad de Rietti, Greppi y Michel, o como una forma asintomática (thalasemia mínima de Satto) o microcitemia de Silvestroni y Bianco.

La enfermedad de Cooley fué aislada del grupo de las anemias conocidas con la denominación de anemias de Von Jaksch, por COOLEY y LEE en el año 1925, habiendo sido llamada también anemia eritroblástica, leptocitosis hereditaria con anemia hipocrómica, anemia de células en rodela, thalase-

mia mayor y anemia infantil osteodisplásica. Se presenta con frecuencia en niños de raza mediterránea y, como anteriormente ya se dijo, tiene carácter familiar hereditario; en su forma completa es relativamente rara. Se ha descrito preferentemente en niños de origen italiano, griego, sirio o armenio residentes en Estados Unidos y también se encuentran casos publicados en la literatura de la mayor parte de los países del Mediterráneo, y con mayor rareza en niños cuyo origen no es de la raza mediterránea (una niña china, cinco indios, una alemana, dos judíos del mar Caspio). En España, el primer caso conocido lo fué por JASO, ALÉS y PARDO en 1942, habiéndose publicado posteriormente algunos más (JIMÉNEZ DÍAZ, PANIAGUA, etc.).

Su cuadro clínico se caracteriza especialmente por anomalías óseas y hemáticas. Su comienzo es por regla general insidioso, siendo la palidez, presente desde el nacimiento, lo que más llama la atención inicialmente. Esta palidez coincide con un aspecto mongoloide, con cráneo grande, nariz hundida y párpados edematosos, lo que coincide con un abdomen prominente, debido a la esplenomegalia que acompaña al proceso y que en ocasiones se asocia a hepatomegalia más o menos aparente. Pueden observarse accesos febriles periódicos, así como linfoadenopatías moderadas, dilatación cardiaca y edemas, equimosis y hemorragias. Los síntomas óseos se revelan en las radiografías. Los huesos del cráneo se encuentran engrosados a expensas fundamentalmente del diploe, apreciándose entre las láminas externa e interna una estriación perpendicular al eje del hueso muy característica. En los huesos largos aparece engrosada la porción medular con disminución de la densidad de la médula y adelgazamiento de la zona cortical. Los huesos cortos son de contornos rectangulares con trabeculación de la médula, que les da aspecto de mosaico. Toda esta sintomatología es tanto más ostensible cuanto mayor es la edad del niño enfermo. Los signos hematológicos se traducen en marcada anemia hipocrómica y microcítica con aniso y poiquilocitosis muy acusadas, y con un aspecto característico de los hematies que aparecen con el pigmento acumulado en la periferia y en el centro, lo que ha dado origen a que se les denominase "targetcells", células en rodela (DAMESHEK), hematies en ojo de buey (DAMESHEK), eritrocitos en sombrero mejicano (HALEN y EVANS) y hematies en escarapela o dianacitos (PANIAGUA). Esta forma se debe a que como consecuencia del trastorno metabólico hereditario, causante de la enfermedad, los hematies al formarse en la médula ósea poseen menos hemoglobina de la normal, pero como su superficie no se altera y su contenido es menor, los glóbulos son aplastados (leptocitos) y la hemoglobina se dispone anormalmente del modo ya descrito con anterioridad.

Son, por decirlo, así, la antítesis de los esferocitos y, como ellos, no son patognomónicos de ninguna enfermedad y pueden aparecer siempre y cuando la proporción entre superficie y volumen del hematies se manifieste en favor de aquél, bien por disminución del volumen, bien por aumento de la superficie; de este modo se encuentran también en las anemias hipocrómicas intensas, en los casos de deshidratación grave y cuando los hematies son sometidos a la acción de soluciones hipertónicas. En ocasiones aparecen también en enfermos esplenectomizados (por aumento de la superficie del eritrocito) y, sin que se sepa la causa, en algunos casos

de hepatitis y de ictericia obstructiva; en la anemia de células falciformes aparecen también dianacitos, igualmente por aumento de la superficie globular. Dato característico de estos hematíes es el aumento de su resistencia a las soluciones hipotónicas, lo que se comprende fácilmente si consideramos su falta de volumen relativo. Se dijo que estaba aumentada su fragilidad mecánica, pero recientemente TOLENTINO ha demostrado que no sólo no está exagerada dicha fragilidad, sino que, incluso, son más resistentes que los glóbulos normales y piensa que existe, ligado a la presencia de la hemoglobina anormal, un factor endógeno del hematíe que le hace fragmentarse espontáneamente. Esta fragmentación, sea como sea, se demuestra por la existencia de restos de hematíes muy jóvenes en la sangre circulante y en la médula ósea y se traduce en un proceso hemolítico con hipercolemia indirecta, reticulocitosis, hiperurobilinuria y una reacción eritroblástica, con aparición de glóbulos rojos nucleados en la sangre periférica, y signos de regeneración eritrocítica activa, con aparición de glóbulos policromatófilos y de hematíes granulados. En algunos casos se han observado alteraciones del metabolismo porfirínico, y los elementos biliares de la orina y heces están aumentados.

El pronóstico de la enfermedad es letal antes de la adolescencia y su tratamiento nulo.

La thalasemia minor se caracteriza por anemia discreta con hematíes hiperresistentes a las soluciones hipotónicas, microcitosis e hipocromia con ovalocitosis, poiquilocitosis e ictericia. La enfermedad es en general benigna, llegando los enfermos a la edad adulta y transmitiendo su carácter a los hijos.

Clinicamente se presenta con una sintomatología vaga, acompañada en ocasiones de ictericia.

La thalasemia mínima de Satto, más que enfermedad es un estigma hematológico, que pasa inadvertido si no se estudia intencionadamente. Este rasgo queda definido por microcitosis hipocrómica y leptocitosis, con aumento de la resistencia osmótica, sin aparición de ningún otro síntoma.

En la thalasemia el trastorno del metabolismo de la hemoglobina y, según LOWSON y cols., seguramente en la constitución lipoidea y proteica del estroma globular y quizás, como quiere CHINI, un aumento en la capacidad lítica del plasma con disminución de la colesterina, disminuyen la vida del eritrocito originándose un proceso hemolítico crónico con las consecuencias lógicas de hiperregeneración compensadora y de hiperdestrucción hemática, y, por tanto, los síntomas de la enfermedad, a excepción de aquellos que la acompañan como trastorno hereditario, son todos las consecuencias del trastorno globular, incluyendo la siderosis, demostrable anatomicamente en todos los órganos.

Ahora bien, estos signos aparecen siempre y cuando por su carácter homozigótico la proporción de hemoglobina F y el trastorno en la utilización del hierro es lo suficientemente intenso; pero si no es así, la enfermedad clínicamente encubierta no puede ser demostrada sino por la investigación intencionada de los caracteres hemáticos que la personalizan, y aun así en ocasiones solamente la demostración de la existencia intracorpicular de la hemoglobina patológica nos puede dar el diagnóstico, siendo preciso, por tanto, su investigación en los hemolizados procedentes de los sujetos a investigar. De este modo, las soluciones concentradas de hemoglobina de adultos, preparadas según el método

de Drabkin, serán investigadas electroforéticamente y en el sentido de demostrar su resistencia a la desnaturalización por álcalis, con lo cual podemos obtener la certeza de la existencia de una cantidad anormal de hemoglobina F, y por estos métodos, unidos a la valoración del valor mínimo de gelificación, averiguar si dicha hemoglobina se encuentra únicamente unida a la hemoglobina A, como ocurre en la enfermedad que nos ocupa, o si por el contrario está asociada a otras hemoglobinas anormales, ya que el sólo hecho de demostrar su existencia en un hemolizado no basta para diagnosticar enfermedad thalasémica, puesto que, como veremos más adelante, esta anomalía puede estar asociada a un rasgo falciforme y a una esferocitosis hereditaria, dando lugar a formas clínicas mixtas que, como se comprende, tienen un enorme interés desde el punto de vista etiológico y genético. Pero no es sólo eso, sino que, recientemente, SINGER ha podido demostrar la existencia de hemoglobina F en los hematíes de enfermos afectos de anemias hemolíticas adquiridas, de donde se puede deducir que, si se quiere avanzar en el estudio de estas enfermedades desde un punto de vista conceptual, es preciso una investigación muy detenida y completa de todos sus caracteres, y de ahí la importancia que el estudio de las hemoglobinas anormales significa en la actualidad.

B) ENFERMEDADES DEBIDAS A LA APARICIÓN DE LA HEMOGLOBINA S.

Como ya queda repetidamente señalado, la presencia de la hemoglobina S puede demostrarse por la aparición del test falciforme; de este modo su aparición como única hemoglobina anormal conduce a dos cuadros clínicos: a la anemia de células falciformes si la normalidad genética es homozigótica, y al rasgo falciforme o Sicklemia (de los autores americanos) si es heterozigótica.

1.^o *Anemia de células falciformes o sickle cells anemie*.—Es una anemia hemolítica constitucional y hereditaria, que se presenta casi únicamente en individuos de la raza negra, y que se caracteriza por la aparición de dolores reumatoideos, úlceras en las piernas y crisis dolorosas agudas, signos a los que hay que unir los derivados de la anemia misma.

Si bien su aparición prácticamente sólo en negros la priva, para nosotros, de interés clínico, sin embargo, ha sido su estudio detenido el que ha hecho avanzar, de modo notable, el conocimiento de las diferentes hemoglobinas anormales, y con él, la creación de nuevos conceptos fisiopatológicos de extraordinario interés hematológico y clínico.

Fué descrita por HERRICK por vez primera en 1910 y los casos descritos, múltiples ya, son todos en negros, o mestizos de esta raza, pues si bien ARCHIBALD ha citado uno en un niño árabe del Sudán, era muy posible el mestizaje, y lo mismo ocurría en casos de ALTMANN y de OGDEN, aun cuando este último publicase su observación con el título de anemia falciforme en la raza blanca. Sin embargo, y según WINTROBE, existen por lo menos ocho casos de CLARKE, COOKE, COOLEY y LEE, GREENWALD y BURRET, GREENWALD, SPIEHOLTZ y LITWINS, HADEN y EVANS y ROSENFIELD y PINCUS, en los que la enfermedad se dió en individuos blancos sin mestizaje alguno al parecer, aun cuando, como dice el citado autor, en todos ellos, y en un noveno caso personal, no

pueda eliminarse tal posibilidad, y es más, por tratarse todos de emigrantes italianos, griegos y sicilianos más o menos remotos, puede incluso sospecharse el cruce. Es en los negros norteamericanos entre los que existen mayor número de observaciones, pero se ha visto también en Méjico, Cuba, Perú, Panamá, Costa de Oro, Nigeria, África del Sur, África Oriental, etc., etc.

Los enfermos de anemia falciforme toleran en general bastante bien su enfermedad, si bien pasan temporadas en las que la sintomatología es más acusada; ésta se traduce en palidez, astenia, ligera ictericia crónica más o menos acusada, priapismo y, sobre todo, dolores articulares, crisis abdominales agudas y molestas que muchas veces simulan un abdomen agudo habiendo sido causa de intervenciones de urgencia, y aparición de úlceras en las piernas, únicas o múltiples, mono o bilaterales, localizadas sobre todo en los maleolos, y que parecen hechas a sacabocados. Estas tres últimas clases de síntomas son las que suelen llevar al enfermo a consultar. A ellos hay que unir los datos exploratorios, que permiten ver individuos en general altos, de miembros largos y abdomen abombado, en los que existe esplenomegalia solamente en un 20 por 100 y en los que el análisis muestra una anemia en general acentuada y en casos muy grave (hasta un millón de hematies y menos) en general hipocrómica, aun cuando en casos puede ser normo y aun hipercrómica y que se acompaña de anomalías de la serie roja muy característica. Efectivamente, casi todos los hematies son redondeados y ovales, de tamaño variable, y entre ellos destacan las clásicas células falciformes en forma de nave, a veces muy grandes, y un número variable de dianacitos. Suelen aparecer hematies nucleados, en especial normoblastos y policromatófilos, y hematies con granulaciones basófilas y cuerpos de Howell Jolly. A veces sólo tras un cierto tiempo de la extracción aparece la forma falciforme característica de la enfermedad.

Existe constantemente leucocitosis y trombocitosis.

Los tiempos de hemorragia y coagulación son normales y está aumentada la resistencia osmótica de los eritrocitos, que en casos no hemolizan ni en agua destilada; parece disminuida su resistencia mecánica. La velocidad de sedimentación es siempre muy lenta, incluso con la anemia intensa, dato al que se le ha dado importancia diagnóstica.

Existe, como es lógico, hiperbilirrubinemia, urobilinuria y aumento de la secreción fecal de pigmentos.

La médula ósea es típica de hiperregeneración, con gran cantidad de hematies nucleados, pero no permite el diagnóstico de la enfermedad.

En ocasiones en estos enfermos aparecen anomalías óseas que recuerdan a las de la esferocitosis constitucional (turricefalia, escoliosis, cifosis, etcétera) y se ha señalado el aspecto afelpado de los huesos del cráneo y alteraciones de osteoporosis y osteoesclerosis, la primera en los huesos planos y la segunda en los huesos largos, todo ello visible en la radiografía. WINTROBE señala como muy característico de esta enfermedad la existencia de una hipertrofia cardíaca acusada, en general predominando el aumento de las cavidades izquierdas, a la que se une taquicardia y soplos de diversa localización.

El estudio de la hemoglobina en estos enfermos

demosuestra la presencia de hemoglobina S, constituyendo casi el 100 por 100 del pigmento, y SINGER ha encontrado también una hemoglobina ácaliresistente idéntica a la hemoglobina F, cuya participación en el proceso hemolítico no se conoce. El estudio de los hematies de estos enfermos por el método de Ashby permite demostrar una disminución intensa del tiempo de supervivencia de los mismos cuando son transmitidos a individuos normales, mientras que hematies normales trasfundidos a enfermos de anemia falciforme sobreviven normalmente, lo que demuestra la naturaleza corpuscular del proceso hemolítico.

La hemólisis parece debida al estasis originado en los finos capilares al no poder ser atravesados por las células falciformes, estasis que por la anoxia secundaria exagera el trastorno morfológico de los hematies activando los mecanismos hemolíticos locales y favoreciendo la aparición de trombosis, que son la causa de las úlceras crurales tan frecuentes en estos enfermos. Ya se han señalado las características físico-químicas de la hemoglobina S y el modo de ponerlas de manifiesto, aunque por los síntomas ya descritos es fácil comprender que la anemia de células falciformes es de diagnóstico relativamente fácil y que el estudio de las hemoglobinas sólo tiene interés para diferenciar los casos en los que la hemoglobina S se asocie a otros pigmentos anormales y que describiremos al final de esta exposición.

2.º Rasgo falciforme.—En el rasgo falciforme se hereda el gen patológico de uno solo de los progenitores y por ello la proporción de hemoglobina S es menor oscilando entre 27 y 44 por 100. No se sabe el por qué la hemoglobina S no se encuentra en el 50 por 100 como parece lo lógico, habiendo dado PAULING y STERN diversas hipótesis sobre este hecho. Es la única alteración con presencia de hemoglobina S, en la cual los hematies tienen un tiempo normal de supervivencia, lo que tiene interés, ya que los afectos del mismo pueden ser usados como donadores de sangre. En los portadores de este estigma no aparecen las células patológicas características en la sangre circulante, pudiendo ponerse de manifiesto únicamente cuando la hemoglobina reducida aumenta en proporciones que son incompatibles con la vida, y así sólo "in vitro", en concentraciones artificialmente bajas de oxígeno, ocurre el fenómeno característico. WINTROBE aconseja dejar en anoxia, por medio de un torniquete el dedo del cual va a ser extraída la sangre para favorecer de este modo la formación de los glóbulos anormales, método práctico pero no definitivo, ya que sólo permite el diagnóstico en un 30 por 100 de los portadores del rasgo oculto. Dichos portadores son aparentemente sanos; sin embargo, como dicen PAULING, ITANO, SINGER, etc., dicho rasgo no es inofensivo, ya que estadísticamente se ha demostrado en ellos un porcentaje mucho mayor de trombosis cerebrales y hematurias inexplicables que en los individuos sanos.

C) ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR LA APARICIÓN DE LA HEMOGLOBINA PATOLÓGICA C.

En el curso de estudios genéticos en las familias de los pacientes de raza negra con anemia falciforme se han demostrado otras dos clases de hemoglo-

bina anormal que han sido designadas con los nombres de hemoglobina C y D.

La hemoglobina C, como ya hemos dejado dicho, se puede diferenciar electroforéticamente del resto de las hemoglobinas humanas, ya que emigra mucho más lentamente que todas ellas. La aparición deriva de la presencia de un gen anormal que según aparezca homo u heterozigóticamente puede dar lugar a la enfermedad completa o enfermedad hemolítica de la hemoglobina C o al rasgo oculto.

1.^o *Enfermedad hemolítica de la hemoglobina C.* Son SPACT, ALWAY, WARD, MOLLISON y TERRY, MOTULSKI y RATH los que han dado a conocer los cuatro casos hasta ahora publicados en la literatura de esa enfermedad hemolítica, perfectamente estudiada por los últimos autores en una recientísima publicación.

Aparece la enfermedad en individuos de la raza negra de ambos sexos y se caracteriza por un cuadro clínico de anemia, en general leve, esplenomegalia, siempre presente, y dolores articulares, a los que hay que añadir hepatomegalia en dos casos acompañada de colelitiasis. La anemia es microcitica leve y en su estudio no aparecen nunca células falciformes, mientras que se encuentra un 30 por 100 de células en rodela que se acompañan de aniso y poiquilocitos y células fragmentadas; a veces existen células rojas nucleadas en la sangre periférica y están aumentadas la resistencia globular osmótica y la fragilidad mecánica; el tiempo de supervivencia de los hematíes en esta enfermedad, estudiada por el método de Ashby, está disminuido, hallándose cifras medias de 42 días, demostrándose asimismo por este proceder que el trastorno hemolítico es intracorpicular; asimismo, usando radio-cromo por el método de Sterling y Gray, se ha demostrado esta disminución de la vida media de los hematíes. Los signos de toda anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, urobilinuria, aumento del estercobilinógeno fecal, están moderadamente presentes. La médula ósea sólo presenta una hiperplasia normoblastica. El diagnóstico de la enfermedad sólo se puede hacer por el estudio de la hemoglobina, el cual demuestra que es prácticamente en su totalidad hemoglobina C, aunque se encuentra alrededor del 1 por 100 de hemoglobina S. No está claro el mecanismo de la hemólisis, que por otra parte se encuentra prácticamente compensada por la hiperactividad de la médula ósea, la cual, al fracasar parcialmente, permite exteriorizar la anemia. El diagnóstico diferencial de esta anemia debe hacerse fundamentalmente con la anemia ferropénica, de la que podemos diferenciarla por la presencia de hemosiderina en la médula ósea de los enfermos con enfermedad hemolítica de la hemoglobina C, y, sobre todo, con la thalasemia y con otras anemias con mezcla hemoglobínica, de las que sólo por el estudio electroforético podremos separarla.

2.^o *Rasgo C.*—En él la hemoglobina C se encuentra en una proporción que oscila entre 30 y 40 por 100 unida a la hemoglobina normal A. Se manifiesta por la presencia de células en rodela y ocasionalmente células fragmentadas, otras anomalidades hematológicas que aparecen son muy ligeras, no apareciendo células nucleadas, siendo normales el número de reticulocitos y el tiempo de supervivencia de los hematíes. Está ligeramente aumentada la resistencia globular osmótica y no existen anemia ni esplenomegalia, habiéndose encontrado únicamen-

te en la mayoría de los casos estudiados con este estigma dolores articulares frecuentes, lo cual es interesante en los estudios familiares; todos los casos encontrados hasta ahora se han dado en individuos de raza negra.

ENFERMEDADES DEBIDAS A LA APARICIÓN DE LA HEMOGLOBINA PATOLÓGICA D.

Esta hemoglobina, cuyos caracteres ya hemos estudiado y cuya aparición es asimismo hereditaria, puede dar lugar a una enfermedad hemolítica si su presencia es homozigótica, y al rasgo D oculto si, por el contrario, es heterozigótica. Sólo se conocen dos casos de la primera en una familia del Cáucaso y sus datos clínicos no han sido publicados.

El rasgo oculto dará un cuadro hematológico análogo al de la hemoglobina C, del que únicamente puede diferenciarse por un estudio electroforético, ya que la hemoglobina D emigra más rápidamente, exactamente igual que la hemoglobina S, de la que se distingue por ser mucho más soluble (idéntica solubilidad que la hemoglobina A).

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR LA PRESENCIA DE LA HEMOGLOBINA ANORMAL E.

Ya se señaló anteriormente lo reciente del conocimiento de esta hemoglobina y, por tanto, el descubrimiento relativo que sobre ella existe.

En los estudios de CHERNOFF y V. MINNICH y en los de ITANO y sus colaboradores se describe:

1.^o *Enfermedad mediterránea de la hemoglobina E.*—En ella los hematíes no son portadores de la hemoglobina A o normal del adulto, encontrándose en ellos una mayor proporción de hemoglobina E y el resto de hemoglobina F. El cuadro es clínicamente indiferenciable del de la anemia de Cooley, apareciendo como una anemia grave y microcitaria con reticulocitosis, leucocitosis, hematíes nucleados y en rodela y hepatoesplenomegalia. Los signos que caracterizan a una hemólisis exagerada están presentes y sólo el estudio electroforético de la hemoglobina permite el diagnóstico diferencial.

2.^o *Rasgo oculto de hemoglobina E.*—Fué estudiado por CHERNOFF en dos parientes de la familia tailandesa por él publicada. Es asintomático y en los pacientes se encontró hemoglobina A normal del adulto y hemoglobina anormal E. No se conocen casos en que toda la hemoglobina sea hemoglobina E, esto es, la enfermedad E hemozigótica.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR MEZCLA DE HEMOGLOBINAS ANORMALES.

1.^o *Variante C de la enfermedad falciforme o enfermedad falciforme de la hemoglobina C.*—Los hematíes de este subtipo parecen contener más hemoglobina C que S, encontrándose en algunos casos resistencia a los álcalis. La anemia es más leve que en la enfermedad falciforme completa por existir una compensación, por parte de la médula ósea, del proceso hemolítico. Las células falciformes circulantes son raras, mientras que el número de células en rodela oscila entre el 23 y el 77 por 100, habiéndose apreciado hematíes nucleados en la periferia. Pue-

den aparecer úlceras en las piernas, crisis abdominales, priapismo y en raros casos esplenomegalia.

2.^a Variante D de la enfermedad falciforme o enfermedad falciforme de la hemoglobina D.—Es un cuadro muy raro del que no se conocen sino dos casos, por lo cual no se pueden valorar los datos clínicos del mismo.

3.^a Enfermedad microdrepanocítica o enfermedad falciforme thalasémica.—Esta anemia fué descrita en Italia en 1952 por SILVESTRONI y BIANCO y resulta de la mezcla de un portador del rasgo falciforme con un enfermo de thalasemia minor. Ambos genes se hallan localizados en cromosomas diferentes y, por tanto, pueden heredarse independientemente, siendo la proporción entre ambas hemoglobinas muy variable de un caso a otro. Clínicamente es una anemia hemolítica en la cual los eritrocitos son pequeños e hipocrómicos, pudiendo demostrarse células falciformes y en rodela en proporciones diferentes. Recientemente se ha sugerido que la proporción de hemoglobina S no es uniforme para todos los hematies, como ocurre también en la típica anemia falciforme.

4.^a Variante C de la thalasemia.—SINGER ha publicado recientemente los primeros datos obtenidos de una familia de negros con este proceso y que está en estudio por el autor. Dos de los miembros de la misma presentan una anemia hipocrómica refractaria al hierro, esplenomegalia, úlceras en piernas y un 23 y 44 por 100 de hemoglobina F; otros varios miembros de la misma sólo presentaban una ligera anemia, pero si una reticulocitosis de un 8 por 100. Hay pocas células en rodela y en el análisis de las hemoglobinas además de la hemoglobina C y F existe la hemoglobina A.

5.^a Variante D de la thalasemia.—No se conoce ningún caso de esta posible combinación.

Y, por último, por mecanismo no conocido, la hemoglobina F ha podido ser encontrada en cantidades patológicas en enfermos con anemia perniciosa no tratada, con anemias aplásicas, con leucemia aguda o crónica y con metástasis óseas de cánceres o linfosarcoma. La proporción anormal de hemoglobina F desaparece cuando el trastorno regresa, como ocurre en la anemia perniciosa con la vitamina B₁₂ o en la anemia aplásica con la cortisona.

BIBLIOGRAFIA

1. BEET.—An. Eugenics, 14, 279, 1949.
2. BIANCO.—Policlinico Sez. Pract., 55, 103, 1948.
3. BLOOD.—8, 386, 1953. Editorial.
4. BOYD.—Textbook of Pathology. Filadelfia, 1938.
5. BULL.—Physical Biochem, 329, New York, 1943.
6. CALLENDER y cols.—J. Lab. Clin. Med., 33, 975, 1948.
7. CHERNOFF.—Blood, 8, 399, 1953.
8. CHERNOFF.—Blood, 8, 413, 1953.
- 8 bis. CHERNOFF y V. MINNICH.—Science, 120, 605, 1954.
9. COOLEY.—Am. J. Med. Sci., 209, 651, 1945.
10. COOLEY y LEE.—Tr. Am. Ped. Soc., 37, 29, 1925.
11. CROSBY.—Blood, 7, 11, 261, 1952.
12. CROSBY.—Am. Journ. Med., 13, 273, 1952.
13. DAMESHEK.—Am. J. Med. Sci., 200, 445, 1949.
14. DAMESHEK.—Am. J. Med. Sci., 201, 235, 1949.
15. DAMESHEK.—Bull. N. Enf. M. C., 4, 67, 1942.
16. DIGGS, AHMAM y BIBB.—Ann. Int. Med., 7, 779, 1933.
17. DOWNTON.—Blood, 6, 1284, 1951.
18. DRABKIN.—J. Biol. Chem., 160, 703, 1946.
19. EMMEL.—Arch. Inst. Med., 20, 586, 1917.
20. ERIKSON y cols.—J. Biol. Chem., 118, 569, 1917.
21. GERMAN.—Bull. J. Hopk. Hosp., 69, 309, 1940.
22. GERMAN y WIMAN.—J. Biol. Chem.,
23. GOODMAN y CAMPBELL.—Blood, 8, 422, 1953.
24. GRANICK.—Blood, 4, 404, 1949.
25. HAHN y GILLESPIE.—Arch. Int. Med., 39, 233, 1927.
26. HARRIS.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75, 197, 1950.
27. HASTING.—J. Biol. Chem., 60, 89, 1924.
28. HEINLE y READ.—G. R. Minist. Symposium of Hematology. Damshesh y Taylor. New York, 1949.
29. ITANO.—Proc. Nat. Ac. Sci. U. S., 37, 175, 1951.
30. ITANO.—Science, 117, 89, 1953.
31. ITANO.—Fed. Proc., 1953.
32. ITANO y HAWING.—Cit. 30.
33. ITANO y NEEL.—Proc. Nat. Ac. Sci. U. S., 36, 613, 1950.
34. ITANO, NOEL y LAWRENCE.—Blood, 8, 5, 434, 1953.
35. ITANO y PAULING.—Fed. Proc., 8, 209, 1949.
- 35 bis. ITANO, STURGEON y BERGREN.—J. Am. Chem. Soc., 76, 2278, 1954.
36. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecc. Pat. Med., t. IV. Madrid, 1945.
37. JOPE.—Haemoglobin, 205, New York, 1949.
38. KAPLAN y cols.—Blood, 6, 1240, 1951.
40. KAPLAN y ZUELZER.—J. Lab. Clin. Med., 36, 517, 1950.
41. LIQUORI.—Nature, 167, 950, 1951.
42. LONDON y cols.—J. Biol. Chem., 179, 463, 1949.
43. LONTS-WORTH.—An. New York Ac. Sci., 41, 267, 1941.
44. MINOT.—Symposium of Hematology. New York, 1949.
45. MONCRIEFF y WHITBY.—Lancet, 2, 648, 1934.
46. MOTULSKI, PAUL y DURRUM.—Blood, 9, 897, 1954.
47. MMURPHY y SHAPIRO.—Ann. Int. Med., 23, 376, 1945.
48. NEEL.—Science, 110, 64, 1949.
49. NEEL.—Blood, 7, 467, 1951.
50. NEEL.—Blood, 6, 389, 1951.
51. NEEL y VALENTINE.—Genetics, 32, 38, 1947.
52. NEEL, WELLS e ITANO.—Am. J. Clin., 30, 1.120, 1951.
53. NEEL, ITANO y LAWRENCE.—Blood, 8, 5, 434, 1953.
54. OLIVER PASCUAL.—Ponencia VI Soc. Esp. Pat. Dig. Nutr. Madrid, 1953.
55. PAULING y cols.—Physiol. Rev., 23, 203, 1943.
56. PAULING y cols.—Science, 110, 543, 1949.
57. PERUTZ, LIQUORI y EIRICH.—Nature, 167, 929, 1951.
58. PERUTZ y MITCHISON.—Nature, 166, 677, 1950.
59. PONDER.—An. New York Ac. Sci., 48, 579, 1947.
60. PONDER.—Hemolysis and related phenomena. New York, 1948.
61. PUTIGNACO y DONATI.—Boll. Ital. Biol. Sper., 24, 277, 1948.
62. REIMHARD y cols.—J. Clin. Invest., 23, 682, 1944.
63. RICH.—Proc. N. Ac. Sci. U. S., 38, 187, 1952.
64. SANSONE y CUSMAN.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 27, 1.369, 1951.
65. SCHREDOER.—J. Biol. Chem., 187, 221, 1950.
66. SCRIBNER y WAUGH.—Can. Med. Ass. J., 23, 375, 1930.
67. SILVESTRONI y BIANCO.—Blood, 7, 429, 1952.
68. SINGER, CHERNOFF y SINGER.—Blood, 6, 413, 1951.
69. SINGER, CHERNOFF y SINGER.—Blood, 6, 429, 1951.
70. SINGER y CHERNOFF.—Blood, 1, 47, 1952.
71. SINGER y cols.—J. Lab. Clin. Med., 33, 975, 1948.
72. SINGER y FISHER.—Blood, 8, 3, 270, 1953.
73. SINGER y SINGER.—Year Book of Pat. and Clin. Pathology, 382, 1953-1954.
74. SMITH.—Med. Clin. North America, 11, 1.171, 1928.
75. SMITH y CONLEY.—Bull. John Hopk. Hosp., 93, 94, 1953.
76. STERN.—Science, 108, 615, 1948.
77. STERN y cols.—J. Med. Chem., 161, 731, 1945.
78. STURGEON, ITANO y VALENTINE.—Blood, 350, 1951.
79. ST. GEORGE y PAULING.—Science, 114, 629, 1951.
80. SWINGLE.—Rev. Sci. Invest., 18, 128, 1947.
81. SYDENSTRICKER y cols.—Am. J. Dis. Child., 26, 132, 1923.
82. TALIAFERRO y HUCK.—Genetics, 8, 594, 1923.
83. TERRY, MOTULSKY y RATH.—New England J. Med., 251, 10, 365, 1954.
84. THISELIUS y KABAT.—J. Exp. Med., 6, 119, 1934.
85. VALENTINE e ITANO.—Cit. ITANO.
86. VALENTINE y NEEL.—Arch. Int. Med., 74, 185, 1944.
87. VALENTINE y NEEL.—Am. J. Med. Sci., 209, 568, 1945.
88. WATSON.—Bull. New York Ac. Med., 30, 2, 1944.
89. WECTHO.—Progr. Med. Napol., 4, 201, 1948.
90. WELLS e ITANO.—J. Biol. Chem., 188, 65, 1951.
91. WINTROBE.—Hematología clínica. Méjico, 1948.
92. WINTROBE y cols.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 1.530, 1940.
93. WYMAN y ALLEN.—J. Polym. Sci., 7, 499, 1951.
94. EDITORIAL.—Blood, 8, 386, 1953.
95. WEINSTEIN y LE ROY.—J. Lab. and Clin. Med., 42, 368, 1954.
96. YATER y HANSMANN.—Am. J. Med. Sci., 191, 474, 1936.
97. ZIMMERMANN y BERNETT.—Ann. Int. Med., 21, 1.045, 1944.