

# EL HEMOGLOBINOGRAMA SU INTERPRETACION DIAGNOSTICA III ERITROENZIMOPATIAS Y DEFECTOS DE MEMBRANA

Dr. German F. Sáenz Renauld\*, Dr. Mario Chaves Villalobos\*

## RESUMEN

*En la presente revisión se hace énfasis en el hemoglobinograma diagnóstico y bioquímico en el contexto de las eritroenzimopatías y de los trastornos de la membrana eritrocítica que pueden conducir a un síndrome hemolítico. Dentro de las enzimopatías del glóbulo rojo, que ocasionan anemia hemolítica congénita no esferocítica, se hace énfasis en los defectos hereditarios por deficiencias de la G6PD y de la PK, con señalamiento también de otras alteraciones enzimáticas que trastocan el metabolismo del eritrocito en tres de sus vías metabólicas derivadas de la glicólisis. En los desórdenes de membrana, se indican las características fisiopatológicas relevantes de lo que acontece en la esferocitosis, la eliptocitosis y la piropoiquilocitosis hereditarias, entre otras. [Rev Cost. Cienc. Méd. 1988; 9(1):69-81].*

## INTRODUCCION

En dos artículos anteriores (34, 36) se indicó la conveniencia de introducir el término analítico "hemoglobinograma" para implicar a aquellas pruebas de

bioquímica hematológica que son importantes para el esclarecimiento de alteraciones hereditarias del eritrocito, de su hemoglobina (Hb) de su membrana y de las enzimas vitales para su sobrevivencia. En la primera de las entregas (34), se expuso la conceptualización y las consideraciones analíticas de hemoglobinograma y, en la segunda (36), la interpretación diagnóstica de los síndromes talasémicos y las hemoglobinas anormales más frecuentes.

En este último artículo, se trata al hemoglobinograma en el contexto de las eritroenzimopatías y de los trastornos de la membrana eritrocítica.

## Eritroenzimopatías

Los defectos metabólico-enzimáticos que pueden llevar a una anemia hemolítica (AH) se pueden dividir en tres situaciones: aquellos que se suscitan por anormalidades en la vía glicolítica o del metabolismo energético; los que afectan el ciclo de las pentosas fosforadas o sistema óxido-reductor y, finalmente los que interfieren con el metabolismo de los nucleótidos. El producto primario de la vía glucolítica es el trifosfato de adenosina (ATP). Teóricamente, cualquier trastorno de esta vía, suficientemente severo como para limitar la producción de ATP, podría lle-

---

\* Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA). Universidad de Costa Rica; Hospital San Juan de Dios y Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica; Hospital San Juan de Dios. San Jose, Costa Rica.

var a una anemia hemolítica. El término anemia hemolítica congénita no esferocítica (AHCNE) es a menudo usado para englobar a estas enfermedades hereditarias eritroenzimopénicas (4,16). Los tres defectos que ocurren con mayor frecuencia en esta vía son las deficiencias de piruvato-quinasa (PK), fosfoglucoasa-isomerasa (FGI) y triosafosfato-isomerasa (TFI) (4). De estos, la deficiencia más frecuente es la de PK, siendo menos comunes las otras dos. Los otros defectos de la vía glucolítica son muy raros (27). La información que da la frecuencia de estos trastornos tiene un uso práctico, si se parte del hecho de que los laboratorios responsables en el diagnóstico de estos defectos tienen recursos limitados, y de que aquellas tres enzimas son las más importantes en lo que al ciclo glucolítico se refiere. En su mayoría, los defectos en esta vía causan problemas solamente en los eritrocitos, en vista de que otros tejidos usan otras isoenzimas. Sin embargo, la TFI es una notable excepción (5), ya que la deficiencia de esta enzima se asocia no solamente con anemia hemolítica, sino también con una enfermedad neuromuscular y muerte temprana, al ser la misma isoenzima la que se encuentra en los eritrocitos en el tejido neuromuscular (4, 5).

El diagnóstico de los defectos glucolíticos en la mayoría de las circunstancias clínicas debe seguir un protocolo analítico convencional y no un flujograma estricto. Dependiendo de la severidad de la AH, ésta puede ocurrir en la época temprana del nacimiento o ser diagnosticada más tarde, aún en la edad adulta. Normalmente, el diagnóstico inicial incluye otras etiologías hemolíticas, además de la eritroenzimopática. Es razonable que así sea, dada la rareza de estos trastornos. Por

ello, deben primero excluirse las hemoglobinopatías, la anemia hemolítica autoinmune, la esferocitosis hereditaria, la anemia hemolítica inducida por drogas y otros trastornos más comunes (18). Si no se logra un diagnóstico certero, entonces el paciente debe entrar en el trabajo diagnóstico por una posible enzimopatía glucolítica eritrocitaria. La historia familiar usualmente no es de gran valor, dado que estos defectos son en su mayoría autosómicos recesivos: los padres podrían ser heterocigotos pero clínicamente normales y solamente uno de cada cuatro hijos podría tener el defecto. (18, 27). Por otra parte, la historia de consanguinidad en los padres puede ser muy útil, puesto que ello sugiere un trastorno hereditario recesivo en un descendiente afectado (1, 16, 18, 27).

Cuando se establece un cuadro hemolítico debido a una deficiencia enzimática en los ciclos metabólicos, como sería el caso de las vías de las pentosas fosforadas (VPF) y de Embden-Meyerhof, aquel puede ser de tipo agudo (inducido por agentes oxidantes como se ve en la deficiencia de G6PD), o del tipo crónico no esferocítico como se ven en la misma G6PD y en la PK. así como en la mayoría de las enzimas de estos ciclos (Cuadro 1). Al producirse una deficiencia enzimática en el eritrocito, ocurren alteraciones en el metabolismo normal de la célula, las cuales se traducen en trastornos de orden bioquímico, fisiológico, estructural y por ende funcional, que culminan con una célula anormal que es eliminada por el sistema retículoendotelial (sistema macrofágico-monocítico), principalmente de bazo e hígado (27). En algunos casos, como en la AH inducida por drogas, la hemólisis puede ser intravascular (ejemplo de la G6PD) (4, 5, 6, 33).

**CUADRO 1**  
**HERENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS**  
**ERITROENZIMOPATÍAS MÁS FRECUENTES QUE ORIGINAN**  
**ANEMIA HEMOLÍTICA Y OTROS TRASTORNOS (10,23)**

ENZIMA	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS DEL CUADRO HEMOLÍTICO
<b>Vía pentosas fosforadas</b>		
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*)	Ligada a sexo	AHID (episódica) AHCNE Ictericia neonatal
Glutión reductasa (****)	Autosómica recesiva	AHCNE
Glutión peroxidasa (****)	Autosómica recesiva	AHCNE
Glutión sintetasa (****)	Autosómica recesiva	AHCNE
<b>Vía glucolítica</b>		
Hexoquinasa (**)	Autosómica recesiva	AHCNE (2, 3 DPG ↓ , CDO <sub>2</sub> ↓)
Glucosa-6-fosfato isomerasa (*)	Autosómica recesiva	AHCNE
Fosfoglicerato quinasa (**)	Ligada a sexo	AHCNE
Aldolasa (****)	Autosómica recesiva	AHCNE, retardo mental y glucógeno en el hígado
Triosa fosfato isomerasa (**)	Autosómica recesiva	AHCNE, trastornos neuromusculares, arritmias cardíacas, infecciones, muerte
Difosfato glicerato mutasa (****)	Autosómica recesiva	AHCNE 2, 3 DPG
Fosfoglicerato quinasa (**)	Autosómica recesiva	AHCNE, problemas neurológicos
NADH-reductasa de la metaHb (*)	Autosómica recesiva	MetaHb-congénita
Piruvato quinasa (*)	Autosómica recesiva	AHCNE (acantocitos)
<b>Metabolismo nucleótidos</b>		
Pirimidin 5' nucleotidasa (**)	Autosómica recesiva	AHCNE (punteado basófilo), retardo mental
Adenosina deaminasa (****)	Autosómica dominante	AHCNE (con actividad enzimática); el déficit sin problema hemolítico
Adenilato quinasa (****)	Autosómica dominante	AHCNE; mecanismo de hemólisis desconocido

AHCNE: anemia hemolítica congénita no esferocítica; AHID: anemia hemolítica inducida por drogas; (\*): más frecuentes; (\*\*): condiciones raras; (\*\*\*\*): muy raras; (\*\*\*\*): excesivamente raras.

Como la función primordial del eritrocito es la del transporte del  $O_2$  a los tejidos, su metabolismo energético debe procurar mantener el microambiente adecuado para que dicha función sea realizada efectivamente por la Hb (1). Para lograr dicho propósito, en los ciclos metabólicos de la glucosa se producen intermediarios de suma importancia, como lo son ATP, NADPH, GSH, 2,3 DPG, así como otros compuestos orgánicos con función específica, los cuales, en conjunción con otros tanto inorgánicos (iones) como orgánicos, logran tal objetivo.

¿Cuál es la fisiopatología de las deficiencias en cuanto al proceso hemolítico? Existen algunos mecanismos poco claros, pero se han propuesto varios, principalmente para las eritroenzimopatías más comunes. La G6PD está involucrada en la VPF, en donde se genera NADPH, el cual a su vez es utilizado por la GSSG-R-GSH (reductasa del glutatión) para generar glutatión reducido (GSH) (33). Este último es un tampón intracelular que protege el eritrocito contra daño oxidante causado por agentes oxidativos, tanto endógenos como exógenos, que generan productos como el  $H_2O_2$  y el anión superóxido ( $O_2^-$ ), así como metabolitos de drogas. Todos ellos producen daño a nivel de la Hb, de la membrana celular así como de otras proteínas. Al acumularse estos productos debido

a la deficiencia de G6PD, la generación de GSH es insuficiente, aumentándose el GSSG, el cual se une, en mezclas inestables disulfúricas, con grupos tioles de la Hb y de otras proteínas en mayor grado de lo que el glóbulo rojo pueda defenderse (1,33). Con base en este problema, la fisiopatología del daño oxidativo en la deficiencia de G6PD descansa en la siguiente secuencia, producto de la depleción de GDH:

- a) Oxidación de la Hb a metaHb.
- b) Mayor efecto oxidativo de metaHb a sulfoHb.
- c) Precipitación de la Hb.
- d) Agregación de la Hb en cuerpos de Heinz.
- e) Fijación de ellos a la membrana celular (lo cual altera las propiedades de la misma, disminuyendo su capacidad de deformabilidad, aumentándose a la permeabilidad a los cationes) y, finalmente, hemólisis.

La experiencia acumulada en el país en torno a la deficiencia de la G6PD se puede observar en el cuadro 2, y en el cuadro 3, algunas características de tres variantes anormales detectadas en Costa Rica.

En el caso de la peroxidasa del glutatión (GSH.Px) y de otras enzimas del ciclo del glutatión, el mecanismo es similar al de la G6PD, ya que se presenta la incapacidad de producir el GSH, tan importante en la detoxificación del eritrocito (1, 33).

**CUADRO 2**

**HALLAZGOS SOBRE LA DEFICIENCIA DE LA G6PD ERITROCITICA  
EN COSTA RICA (11, 12)**

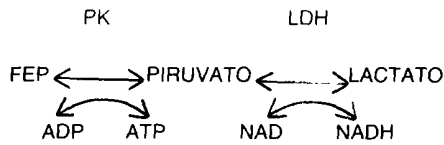
Tipo de Población	Población total (n)	Nº Deficientes	Frecuencia de Hemicigotos (%)
Raza negra	253	30	16,20
Guanacasteca (mestiza)	523	20	3,90
Caucásicos	222	1	0,45
Recién nacidos con ictericia	203	3	2,60

**CUADRO 3**

**CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS DE LAS DOS VARIANTES  
PATOGENICAS DE LA G6PD ENCONTRADAS EN COSTA RICA**

	Gd-Puerto Limón (13)	Gd-Santamaría (35)	Gd-San José (8)
Actividad enzimática en G.R. (% normal)	0	2	0
Movilidad electroforética (% normal)			
Fosfatos (pH 7.0)	150	98 - 70	-
TEB	-	92 - 70	112
Km G6P (uM)	32.1 - 33.3	9 - 17	igual A <sup>-</sup>
Utilización de 2-d G6P	10.5 - 12.3	18 - 28	10
Utilización de Deamino-NADP	84.8 - 87.7	176 - 206	52 - 55
Termoestabilidad	lábil	lábil	normal
pH óptimo	bifásico (7.6 - 8.5)	truncado	truncado

En cuanto a la piruvato quinasa (PK), ésta cataliza la reacción:



La PK es, por lo tanto, la principal generadora de ATP, el cual a su vez es la principal fuente de energía para el funcionamiento de las bombas de sodio y potasio, participa en la fosforilación de las proteínas de la membrana y, en sí misma, de la glucólisis (1). Al presentarse una deficiencia de esta enzima, ocurre un agotamiento del ATP, con el consecuente trastorno de los mecanismos citados. Se presenta alteraciones celulares que son reconocidas por el sistema M (monocíticomacrofágico), aunque su mecanismo de destrucción aún no está bien claro, a pesar de que de hecho, la disminución de la propiedad del eritrocito de deformarse tiene gran importancia en la supervivencia de la célula (5, 16, 20, 24). Es relevante señalar que en este tipo de deficiencia, no se observan cuerpos de Heinz. En el caso de la deficiencia de la NADH-metahemoglobina reductasa, el proceso anormal no es hemolítico sino de un cúmulo desmedido de metahemoglobina, lo cual compromete severamente el transporte del  $O_2$ , creando un estado de cianosis crónica (17). Existe un tercer ciclo derivado del glicolítico, el de Rapaport-Luebering, en el cual se promueve la conversión del ácido 1,3 difosfoglicérico a ácido 2,3 difosfoglicérico (2, 3 DPG) en vez de pasar directamente a ácido 3 difosfoglicérico, por lo que una alteración enzimática de la

difosfoglicerato mutasa (rara) produciría una disminución del 2, 3 DPG, con la consecuente alteración de la función oxigenante de la Hb (1, 4, 5). Con relación al metabolismo de los nucleótidos, se pueden indicar las siguientes generalizaciones. En vista de que el eritrocito no posee síntesis *de novo* de nucleótidos adenílicos (AMP, ADP, ATP) todas aquellas enzimas que de alguna manera eviten la degradación o intervengan en su metabolismo adquieren gran importancia funcional. Dentro de estas enzimas se encuentran la pirimidin 5' - nucleotidasa (P5N), la adenosina deaminasa (ADA) y la adenilatoquinasa (AK) (Cuadro 1). La deficiencia de P5N es una causa no excepcional de anemia hemolítica crónica. Se trata de una fosfatasa específica para los nucleótidos pirimidínicos (UMP y CMP), por lo que su déficit genera una acumulación de los nucleótidos en el eritrocito, produciendo una inhibición secundaria de otras enzimas que tienen una fundamental importancia en la glucólisis (HK, PK, PFK, principalmente), y una interrupción de la degradación de RNA ribosómico (28). Como producto de esa deficiencia, ocurre una disminución de la glucólisis y aparecen precipitados intraeritrocitarios de RNA que forman el intenso punteado basófilo característico de esta enzimopatía. En el caso de la ADA, la alteración más conocida es la de valores congénitamente disminuidos en casos de inmunodeficiencia grave combinada (7, 14). La deficiencia simple de ADA no produce hemólisis. El cuadro hemolítico se ha descrito con actividad enzimática elevada (40-70 veces su valor normal). Esta enzimopatía se transmite con carácter autosómico dominante, y tiene como consecuencia una disminución en la

reserva de nucleótidos adenílicos entrocíticos (ATP, AMP y ADP) lo cual constituye, probablemente, el mecanismo fisiopatológico de la hemólisis (26).

Recientemente, se ha dado importancia a aquellas eritroenzimopatías que sin acompañarse de hemólisis, cursan, por el contrario, con eritrocitosis. Entre ellas destacan los déficits de 2, 3 difosfoglicerato-sintetasa (DPG-S), NADH-diaforasa y probablemente también, la hiperactividad hereditaria de PK (1,4,5).

### **Defectos de membrana**

El eritrocito regula fundamentalmente su volumen y su contenido en agua a través de un control de su contenido de Na y K . Su membrana, altamente especializada, es relativamente impermeable a los cationes (39). Los eritrocitos aparecen como discos bicóncavos con unos 8.5  $\mu\text{m}$  de diámetro y un grosor que varía de 1.0  $\mu\text{m}$  en el centro celular y unos 2.4  $\mu\text{m}$  en su parte más gruesa. El volumen celular promedio es del orden de los 87 fl y el área de su superficie de 163  $\mu\text{m}^2$ . La relación entre el área de la superficie y su volumen es, en promedio 1.9  $\mu\text{m}^{-1}$  (16). La célula cambia de forma de discocito a esferocito de acuerdo a las condiciones metabólicas, con un estadio intermedio sea equinocítico o estomatocítico. El agotamiento temporal de ATP produce la transformación discocitoequinocito, la cual es rápidamente reversible (39).

Por peso, la membrana del eritrocito posee aproximadamente iguales cantidades de lípidos y de proteínas. Los fosfolípidos de la membrana están organizados a manera de una bicapa asimétrica en la cual los aminofosfolí-

pidos están localizados preferentemente en la lámina interna de la bicapa, en tanto que la mayoría de la fosfatidilcolina y de la esfingomielina se dispone en la lámina exterior (32). Las proteínas de la membrana se dividen en dos grupos mayores: las proteínas periféricas de carácter estructural tipo espectrina (bandas 1 y 2), actina (banda 5), ankirina (banda 2.1) y banda 4.1, las cuales forman una red bidimensional submembrana que se conocen como citoesqueleto de la membrana y, las proteínas integrales, las cuales atraviezan o penetran la membrana, siendo las principales representantes la banda 3 la más abundante proteína transmembrana, comprometida con el transporte de aniones (19), y las proteínas transmembrana ricas en carbohidratos (sialoglicoproteínas), denominadas glicoforinas A, B y C (36). Aunque el papel estructural de la espectrina, actina, ankirina y banda 4.1, está relativamente bien caracterizado, la función de otras proteínas o bandas no ha sido definida aún. Cuando los eritrocitos se usan hipotónicamente y se lavan para dejarlos libres de Hb, dejan un fantasma de membrana cuya constitución es básicamente la de una bicapa de lípidos y proteínas asociadas. Cuando estos fantasmas son extraídos con detergentes no iónicos, los lípidos y las proteínas integrales de la membrana son removidos por su solubilidad, dejando en evidencia al citoesqueleto. Este, a manera de un conjunto de polipéptidos, es el que modula una serie de propiedades de la membrana (26): el control de la forma de la célula, la integridad de la membrana, las propiedades viscoelásticas de la misma, la movilidad de los determinantes de superficie y la fusión y endocitosis de la

membrana (20). Es probable que los defectos en cualquiera de las interacciones de estas proteínas de la membrana (espectrina-actina-banda 4.1, dímero-tetrámeros de espectrina, espectrina-ankirina-banda 3), debilitarían el citoesqueleto y comprometerían sus funciones (21, 37). Presumiblemente distintos defectos tendrán resultados fisiopatológicos diferentes, pero los trastornos serios que resultan en una inestabilidad del esqueleto probablemente exhiban una vía común en la destrucción del eritrocito: pérdida de fragmentos de membrana, disminución de la razón área de superficie/volumen, disminución de la deformabilidad celular, entrapamiento esplénico y muerte eritrocítica (21, 22, 29, 31). Al menos tres trastornos de los eritrocitos humanos participan de esta fisiopatología: esferocitosis hereditaria (EH), eliptocitosis hereditaria (38) y la piropoiquilocitosis hereditaria (9, 29, 31, 37). Estas condiciones hereditarias

representan a un grupo de trastornos que son debidos a una deficiencia o a una disfunción de una de las proteínas esqueléticas. En la mayoría de los pacientes con esferocitosis hereditaria tipo autosómica dominante, se encuentra una deficiencia moderada de espectrina en tanto que la deficiencia de la proteína 4.1 se asocia con la eliptocitosis hereditaria.

La mayoría de las disfunciones de las proteínas del esqueleto son producto de mutaciones en las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la espectrina, y por lo general producen cuadros de eliptocitosis o de piropoiquilocitosis (31, 37). En el Esquema 1 se indica una serie de causas de esferocitosis en las cuales la morfología esferocítica es relevante en la mayoría de los padecimientos allí señalados. Para el diagnóstico de cuadros de esferocitosis no adquiridos, complicados o no, para una forma simplificada de escrutinio:

$$\text{Hto/Hb} = \downarrow / \downarrow \quad \text{CHCM} = > 35\%$$

Morfología: Anisocitosis, basofilia difusa y esferocitos; Retis = > 6%

F.O. fresco = 0.50% NaCl = > 20% (NI = 6%)

0.55% = > 10% (NI = 0%)

F.O postincubación = 0.60% = > 50%  $\zeta$  (NI = 0-40%)

0.65% = > 30% (NI = 0-10%)

0.70% = > 20% (NI = 0.5%)

Lisis glicerol = > 26" (NI = > 60") (15)

Autohemólisis = sin glucosa =  $\uparrow\uparrow\uparrow$  > 15% (NI > 3%).

con glucosa =  $\uparrow$  (  $\downarrow$   $\delta\epsilon$  + del 50%).

Patrón electroforético de la Hb = AF (F = 3-8%).

---

#### ESQUEMA 4

- 
- ESFEROCITOSIS HEREDITARIA
  - ISOINMUNE NEONATAL (INCOMPATIBILIDAD ABO) (usualmente asociada a Coombs +)
  - AUTOINMUNE (con eritrocitos cubiertos por IgG o C<sub>3</sub>)
  - DAÑO OXIDATIVO AGUDO (Defectos en el shunt de las pentosas durante la crisis hemolítica; drogas oxidantes y químicos)
  - REACCION HEMOLITICA TRANSFUSIONAL (usualmente asociada a Coombs +)
  - ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA SEVERA CON ESFEROCITOSIS
  - SEPTICEMIA HEMOLITICA (*Clostridium welchii*)
  - QUEMADURAS SEVERAS
  - HIPOFOSFATEMIA SEVERA (con hemólisis)
  - ESPLENOHEMOLISIS (esplenomegalia con hiperesplenismo)
  - ACCIDENTES TOXINOLÓGICOS (arácnidos, abejas, serpientes)
  - Rh NULO

CUADROS DE ANISOCITOSIS EN DONDE LA ESFEROCITOSIS ES LA MORFOLOGIA PREDOMINANTE

En este hemoglobiograma diagnóstico para esferocitosis se destacan valores promedios de los resultados que hemos encontrado en 25 casos de EH clásica. A esa marcha analítica se le pueden añadir las determinaciones de haptoglobinas séricas, FeS, Vit. B<sub>12</sub> y ácido fólico, Hb A<sub>2</sub> y una prueba rápida para G6PD, de acuerdo con la orientación del cuadro clínico, el carácter racial del paciente y los resultados que indiquen los análisis preliminares.

El diagnóstico de la eliptocitosis hereditaria (EH) probablemente incluye varios trastornos o síndromes hereditarios, cuyo cuadro característico es la presencia de glóbulos rojos alargados en sangre periférico, con al menos 6 variantes clínicas (12). Hay una variación considerable en la forma de los eritrocitos en diferentes pacientes, desde células en forma de bastón o puro hasta células ligeramente ovales. habiéndose usado el término de ovalocitosis hereditarios para descubrir esta última condición (16).

Se han reconocido al menos dos tipos de EIH por estudios genéticos:

- a) herencia autosómica dominante. estando el gen anormal ligado a los genes del sistema Rh-Hr en el mismo cromosoma y
- b) herencia autosómica dominante sin ligazón en el Rh. En ambas situaciones se han descrito casos homocigotos (19, 22).

El medio ambiente del eritrocito tiene una alta concentración de K<sup>+</sup> (80 mmol/l) y una baja concentración de sodio (10 mmol/l), en comparación con el plasma. El mantenimiento de estas gradientes de concentración depende del equilibrio entre el flujo pasivo y el activo, siendo este último energía dependiente e interviene en dirección opuesta al primero. La bomba activa

de cationes depende de un suplemento de energía en forma de ATP el cual se halla ligado a la bomba de cationes por medio de una reacción catalizada por varias enzimas, colectivamente conocidos como ATPasas. Las principales ATPasas son Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> dependiente o Ca dependiente, y pueden mostrar anomalías, las cuales probablemente deban su origen a trastornos de las proteínas de membrana (9). Si el flujo de cationes se incrementa. sus bombas manifiestan una capacidad limitada compensatoria. Si esta capacidad se excede, cambia el volumen de los eritrocitos en forma paralela con el recambio total de cationes: los glóbulos rojos se hinchan cuando el flujo de Na<sup>+</sup> (3) hacia la célula es mayor que la fuga de K hacia afuera, y se fruncen o contraen cuando el Na<sup>+</sup> que entra es menor que el grado de flujo hacia el exterior del K . Con relación a los trastornos de permeabilidad a los cationes e hidratación. son trastornos hereditarios muy raros y caen en dos grupos distintos (20, 25). En uno cabe el primer mecanismo señalado arriba, por el cual las células se hinchan al acumular Na<sup>+</sup> y H<sub>2</sub>O. La sangre muestra muchos estomatocitos y la enfermedad se denomina usualmente estomatocitosis hereditaria. pero lo correcto sería el de hidrocitosis hereditaria. En el otro grupo, el flujo de K<sup>+</sup> excede la entrada o ganancia de Na<sup>+</sup>. mostrando las células una disminución total de cationes y H<sub>2</sub>O, conociéndose la enfermedad como xerocitosis o desicocitosis hereditaria. Este trastorno se caracteriza por presentar muchas células en diana y células contraídas y espiculadas, tanto acantocíticas como equinocíticas (39). Para ambos grupos de trastornos hidroelectrolíticos intracelulares por de-

fectos de permeabilidad, la esplenectomía aminora el proceso clínico, pero no lo cura. En el agotamiento de ATP por deficiencia de la PK y con el exceso de  $Ca^{++}$  (Efecto Gardos). Otro defecto adquirido de membrana pueden observarse hallazgos similares que puede demostrarse por métodos de laboratorio que permiten activar el complemento serico, es el trastorno de etiología desconocida que acompaña a la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)<sup>(1)</sup>. Hay diversos cuadros clínicos que cursan con síndrome hemolítico debidos a trastornos de membrana, dentro de los que se destaca la enfermedad hepática severa que cursa con acantocitosis (anemia hemolítica de células en espuela), cuadro morfológico que también se ve en la deficiencia no complicada de vitamina E o asociada con una abetalipoproteinemia hereditaria (1, 5, 9). Otros trastornos rarísimos de los lípidos plasmáticos que provocan acúmulo de los mismos en la membrana del eritrocito, son los debidos a la deficiencia hereditaria de la lecitina-colesterol aciltransferasa (15) y, en forma adquirida, la dianocitosis que se observa en la enfermedad hepática obstructiva. Es lógico comprender que estos últimos padecimientos se diagnostican con base a análisis químico-clínicos mas que hematológicos.

Se han reportado casos de acantocitosis ("picnócitosis") en niños con normalidad de las betalipoproteínas y severa alteración neurológica (2). Al menos en niños griegos recién nacidos con deficiencia de G6PD, se ha señalado el mismo fenómeno poiquilocítico (40). No puede sorprender que la estructura de los eritrocitos, que es el fundamento de muchas enfermedades hemolíticas, revele en alguna forma un

defecto estructural de las membranas celulares en analogía como lo descrito para ciertas eritroenzimopatías y afecciones neurológicas (2), y en la inmunodeficiencia (7, 14).

#### ABSTRACT

*This article reviews the diagnostic and biochemical hemoglobinogram within the context of erythroenzymopathies and erythrocytic membrane disorders, which may lead to hemolytic syndromes. Among the red blood cell enzymopathies, which produce congenital hemolytic non-spherocytic anemia, hereditary defects due to G6PD and PK deficiency are emphasized. Other enzymatic disorders which alter the red blood cell metabolism in three of its metabolic pathways related with glycolysis are also mentioned. As to membrane disorders, relevant physiopathologic characteristics are indicated, with respect to hereditary spherocytosis, elliptocytosis and piropoichylocytosis, among others.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Beck, W.S. *Hematology* 2nd. Edition MIT Press Massachusetts. 1977, 282-294.
2. Benasayag, L., Bomchid, G., Dragosky, P., Lopez-Mosteiro, M. Acantocitosis neonatal severa con alteraciones neurológicas. *Sangre*, 1981; 26:1170-1173.
3. Bernard, J.F. Anomalies des transferts cationiques transmembranaires au cours des anémies hémolitiques congénitales. *Nouv. Rev. Franc. Hématol.* 1977; 18:117-138.
4. Beutler, E. Red cell enzyme defects as nondiseases and diseases. *Blood*, 1979;54:1-10.

5. Brewer, G.J. Inherited erythrocyte metabolic and membrane disorders. *Med. Clinic. of North Am.* 1980; 64:587-591.
6. Brown, A.K., Cavil, N. Hemolysis and jaundice in the newborn following maternal treatment with sulfamethoxypyridazine (Kymex). *Pediatrics* 1965; 36:742-746.
7. Cowan, M., Ammann, A. Inmuno deficiency syndromes associated with inherited metabolic disorders. *Clinics in Hematology*, 1981. 10:139-159.
8. Castro, G.A. Snyder, M. G6PD-San José: A new variant characterized by NADPH inhibition studies. *Human Genetik* 1974; 2:23-26.
9. Chang, K., Williamson, J.R., Zarkowsky, H.S. Efect of heat on the circular dischroism of spectrin in hereditary pyropoikilocytosis. *J. Clin. Invest.* 1979; 64:326-329.
10. Chaves, M. Eritroenzimopatías en la ictericia neonatal. Monografía. Tesis de Grado Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica, 1984.
11. Chaves, M., Quintana, E., Sáenz, G.F., Monge, G., Agüero, O., Montero, A., Jiménez, J. Ictericia neonatal y deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica. Experiencia en Costa Rica. *Sangre* 1987; 32:428-435.
12. Chaves, M., Sáenz, G.F., Quintana, E., Montero, A., Jiménez, J. Polimorfismo de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato eritrocítica en Costa Rica. *Sangre* 1988; 1:12-14
13. Elizondo, J., Sáenz, G.F., Páez, C.A., Ramón, M., García, M., Gutiérrez, A., Es trada, M. Gd-Puerto Limón. A new variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase associated with congenital nonspherocytic hemolytic anemia. *Hum. Genet.* 1982; 62:110-113.
14. Giblett, E.R., Anderson, J.E., Cohen, D. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severe impaired cellular immunity. *Lancet*: 1972; 1067-1069.
15. Gottfried, E.L. & Robertson, N.A. Glycerol lysis time as a screening test for erythrocyte disorders. *J. Lab. Clin. Med.* 1974; 84:746-751.
16. Gordon-Smith, E.C. Inherited haemolytic anaemias. In: Hoffbrand, A.V., Lewis, S.M. *Postgraduate Haematology*. 2nd. Ed. William Heinemann. Ltd. London. 1981; 176-188.
17. Jaffé, E.R. Metahaemoglobinemia. *Clinics in Haematology*. 1981; 10:9-124.
18. Keith, A.S. Diagnostic strategy in a suspected red cell enzymopathies. *Clinics in Haematology*. 1981; 10:3-31.
19. Lux, S.E., John, K.M., Karnavsky, M.J. Irreversible deformation of the spectrinactin lattice in irreversible sickled cells. *J. Clin. Invest.* 1976; 58:955-959.
20. Lux, S.E., Glader, B.E. Hemolytic anemias III. Membrane and metabolic disorders In: Beck, W.S. *Hematology 2nd*. Ed. Mitt Press Mass. 1977: 269-282.
21. Lux, S.E., Wolfe, L.C. Inherited disorders of red cell membrane skeleton. *Pediat. Clinic. North Am.* 1980; 27:4653-472.
22. Lux, S.E. Disorders of red cell membrane sketeton hereditary spherocytes and hereditary elliptocytosis. In: Stanbury, J.B., Wymgaarden, J.B., Frederickson, D.S., Goldstein, J., Browns, E. *The metablic basis of inherited diseases*. Mc Graw Hill, N.Y. 1983; 1573-1606
23. Marchesi, V.T. The red cell membrane skeleton. Recent Progress. *Blood*, 1983; 61:1-11.
24. Mathey, K.K, Mentzer, W.C. Erythrocyte enzymopathies in newborn. *Clinics in Haematology*, 1981: 10:31-56.
25. Mohandas, N., Shohet, S.B. Control of red cell deformability and shape. In: Piomelli, S., Yachnin, S. *Current Topics in Hematology* Alan R. Liss Inc. N.Y. 1978; 71-125.
26. Niwa, S., Fujii, H., Matsumoto, N., Nakatsuji, T., Susumo, O., Asano, H.A case of red cell

- adenosine deaminase over production associated with hereditary hemolytic anemia found in Japan. *Am. J. Hematol.* 1978; 5:107-115.
27. Niwa, S. Piruvate kinase deficiency and other enzymopathies of the EmbdenMeyerhoff pathways. *Clinics in Haematology*, 1981; 10:57-80.
  28. Paglia, D.E., Valentine, W.N. Haemolytic anemia associated with disorders of the purine and pirimidine salvage pathways. *Clinics in Haematology*, 1981;10:81-98.
  29. Palek, J., Liu, P.Y. Altered assembly of spectrin in red cell membranes in hereditary pyropoikilocytosis. *Blood* 1981; 57:130-134.
  30. Palek, J. Membrane protein and organization in normal and hemoglobinopathic red cells. In: Schneider, R., et al. *Human hemoglobinic and hemogiobinopathies*. A. Reviews to 1981. Texas Report on Biology and Medicine University of Texas Medical Branch at Galveston. 1981:397-416.
  31. Palek, J. Hereditary elliptocytosis, spherocytosis and related disorders: consecuense of a deficiency or a mutation of membrane skeletal proteins. *Blood*, 1987; 1:147-168.
  32. Rothman, J.E., Lenard, J. Membrane asymetry. *Science*, 1977; 195:743-745.
  33. Sáenz, G.F., Chaves, M. Deficiencia de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G6PD) eritrocítica. *Act. Med. Cost.*, 1981; 24: 181 –204.
  34. Sáenz, G.F., Chaves, M. El hemoglobinograma I. Conceptualización y consideraciones analíticas. *Act. Méd. Cost.*, 1983; 25:371-373.
  35. Sáenz, G.F. Chaves, M. Barrantes, A., Elizondo, J., Montero, A., Yoshida, A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase variant Gd (-) Santamaria found in Costa Rica. *Act. Haemat.* 1984; 72:37-40.
  36. Sáenz, G.F., Chaves, M., Arroyo, G., Valenciano, E., Jiménez, J., Montero. A. El hemoglobinograma II. Su interpretación diagnóstica. Síndromes talasémicos y hemoglobinas anormales. *Act. Méd. Cost.*, 1986: 29:97-103.
  37. Shohet, S.B., Ness, P.M. Hemolytic anemias. Failure of the red cell membrane. *Med. Clin. North. Am.*, 1976; 60:913-932.
  38. Thampson, R.B., Robertson, M.G. Three inherited intraerythrocytic defects: hereditary sphrocytosis, HbS and HbC. *Acta Haemat.*, 1964: 32:233-236.
  39. Vives-Corrans, J.L. Apectos Actuales de la patología de membrana eritrocítica. *Med. Clin.*, 1984; 83:106-108.
  40. Zannos, M., Katammis, C., Paidouces, M. Infantils pycnocyotosis and G6PD deficiency. *Brit. J. Haemat.* 1970; 8:34-37.