

128  
dej



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

## ANEMIAS HEMOLITICAS POR TRASTORNOS A NIVEL DE MEMBRANA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

## TRABAJO ESCRITO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
YOLANDA ROSAS URBINA

MEXICO, D. F.

1990



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
I.- GENERALIDADES	3
II.- ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA Y SU RELACION CON LA HEMOLISIS	12
III.- PRINCIPALES TRASTORNOS DE LA MEMBRANA EN LAS ANEMIAS HEMOLITICAS.	27
a) Esferocitosis Hereditaria . . . . .	27
- Etiología y Patogénia . . . . .	30
- Función del Bazo . . . . .	32
- Genética . . . . .	34
- Características Clínicas . . . . .	34
- Datos de Laboratorio . . . . .	36
- Tratamiento . . . . .	41
b) Eliptocitosis Hereditaria . . . . .	43
c) Acantocitosis . . . . .	45
IV.- COMENTARIOS FINALES	48
CITAS BIBLIOGRAFICAS	52

## INTRODUCCION

El presente trabajo tiene como objetivo primordial el actualizarse en las investigaciones que sobre anemias hemolíticas se han realizado en los últimos años.

Su clasificación, el diagnóstico clínico y la importancia de sus trastornos a nivel de membrana así como su tratamiento, serán los aspectos básicos a desarrollar.

Es de mencionar, que dentro de la terapéutica de las anemias hemolíticas se deben tomar en cuenta criterios etiológicos y patogénicos, ya que las normas que dan la pauta al tratamiento surgen precisamente del conocimiento de ambos.

El criterio etiológico, hace manifiestos los antecedentes y condiciones clínicas y hematológicas, los datos del laboratorio revelan con frecuencia las alteraciones patogénicas que no solo contribuyen al perfil diagnóstico, sino que además posibilita la anticipación de acciones claves conducentes al tratamiento.

Una de las anomalías que se presentan en las anemias hemolíticas se aprecia en que el término de vida de los eritrocitos es muy inferior a los 120 días estipulado,

como normal. En algunos casos esta situación se encuentra condicionada por un defecto intrínseco de los eritrocitos que los hace vulnerables a los mecanismos fisiológicos de la eritrocateresis normal.

De las anemias por trastornos a nivel de membrana, se denotarán aquí, las generalidades sobre la esferocitosis, la eliptocitosis hereditaria así como la acantocitosis.

Lo que nos permitirá para finalizar, llegar a un espacio sobre comentarios generales del trabajo.

## I.- GENERALIDADES

Para definir "anemias hemolíticas" será necesario partir del significado de "Anemia" desde el punto de vista etimológico: an, privativo; haima, sangre, que traducida significa sin sangre.

La definición exacta tendrá que considerar tanto las cantidades de eritrocitos y de hemoglobina, así como las variaciones del volumen plasmático que se hacen presente en la anemia, cuando desciende la cantidad de eritrocitos o de la hemoglobina en condiciones de volemia normal.

Wintrobe, Maxwell Myer considera que "... en general, se admite que hay anemia cuando la cantidad de los eritrocitos o de la hemoglobina está por debajo del nivel normal. Aunque por lo común ambos valores disminuyen simultáneamente, a veces pueden variar independientemente" (17). La anemia desde la perspectiva clínica, se refiere a la reducción del número de glóbulos rojos contenidos en  $1 \text{ mm}^3$  debajo de la cifra normal, a la de la cantidad de hemoglobina y a la del volumen de la masa de eritrocitos existentes en  $100 \text{ cm}^3$  de sangre.

Los valores normales medios que se muestra a con-

tinuación, señalan los límites por debajo de las cuales es probable que se presente anemia; pero debe tenerse presente que esta tabla proporciona una definición general de laboratorio que puede no ser comparada con las características particulares de un individuo. Robert S. Hillman señala en su Manual de Hematología "que muchas personas tienen una concentración de hemoglobina que es funcionalmente normal para ellos, pero que se define, en comparación con los datos de la población general, como anemia. Aún otros individuos tendrán valor de hemoglobinas funcionalmente subnormal para ellos, aún cuando caigan en la fluctuación considerada normal para la población en general". (7)

---

VALORES NORMALES DE LA HEMOGLOBINA, DE LOS ERITROCITOS Y DEL HEMATOCRITO (MEXICO)

---

	Hombre	Mujer
Hemoglobina en gramos por 100 cm <sup>3</sup>	15.5 - 20.0	13.5 - 17.0
Eritrocitos en millones por mm <sup>3</sup>	5 - 6	4.5 - 5.5
Volumen globular porcentual (hematocrito), en mm	47 - 55	42 - 48

---

(1)

Por lo tanto, debemos tomar en cuenta que un diagnóstico de anemia no es correcto cuando sólo se basa en la concentración de hemoglobina, y que es esencial hacer un estudio completo del paciente así como de su cuadro hemático.

José Baez Villaseñor indica en su texto "Hematología Clínica" que para aceptar que hay anemia es conveniente contar con tres determinaciones, la de la hemoglobina en gramos por 100 cm<sup>3</sup> de sangre, por ser el dato que más importa desde el punto de vista fisiopatológico; el número de eritrocitos por milímetro cúbico, como dato complementario del anterior; y además el volumen globular por centual de hematocrito por ser el procedimiento con menor coeficiente de error, lo que permite utilizarlo en cierta forma a manera de "control" de los otros datos.

Las anemias pueden clasificarse de diferentes maneras.

Desde el punto de vista ETIOLOGICO las anemias se clasifican en:

## CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LAS ANEMIAS

ETIOLOGIA	VARIEDAD DE ANEMIAS
I.- Pérdida de sangre Aguda Crónica	Anemia post-hemorrágica aguda Anemia post-hemorrágica crónica
II.-Dstrucción excesiva de los eritrocitos Por defectos corpus- culares congénitos  Por factores extra - corpusculares	Anemia Hemolítica esfe- rocítica Hemoglobinopatías, in - clusive la anemia afrí- cana y la mediterránea  Anemia Hemolítica adqui- rida "idiopática" Anemia hemolítica "sin- tomática" Eritroblastosis Petal Anemia hemolítica debi- da a agentes físicos o químicos, infecciosos, vegetales y animales.
III-Deficiencia de las - substancias indispen- sables para la eritro- poyesis. Principios antianémi- cos Acido Fólico Hierro	Anemia macrocítica mega- loblástica  Anemia hipocrómica
IV.-Disminución de la - eritropoyesis Debida a agentes fí- sicos, químicos o me- dicamentos.  De causa desconocida	Anemia o pancitopenia - "refractarias", o "aplas- ticas" secundaria  Anemia o pancitopenia "refractaria", o aplás - tica (idiopática)

E T I O L O G I A	VARIEDAD DE ANEMIAS
Por defecto en la utilización de - hierro.	Anemia de las infecciones crónicas.
V.- Suplantación de los elementos eritroyéticos	Anemia "mieloéptica"
VI- Causas diversas - o múltiples	Anemia del cáncer Anemia de las hepatopatías crónicas Anemia por insuficiencia renal Anemia de las leucemias, linfomas, el mieloma múltiple y la mielofibrosis. Anemia de la colagenosis Anemia de hipotiroidismo Anemia sideroblástica.

Robert S. Hillman, señala una clasificación funcional de la anemia que permite delinear la naturaleza de la anemia en cada paciente, manifestando que al aplicar pruebas de laboratorio sencillas, la anemia puede ser clasificada en base a su causa, como un estado hemolítico o hipoproliferativo, o como el resultado de una anomalía de maduración. Esta clasificación se hace por valoración del frotis de sangre, de los índices del eritrocito y de la cuenta de reticulocitos.

Clasificación morfológica de las anemias.-

El fundamento de esta clasificación descansa en - el hecho de que en ciertos tipos de anemias hay cambios - en el volumen del eritrocito y en su contenido de hemoglobina. Por lo tanto, en aquellos casos en que se ignora, o no se ha comprobado la causa de la anemia, si se precisan los datos mencionados -volumen del eritrocito y su contenido en hemoglobina - se tendrá una buena base para aclarar por sí sola, o para suponer, o al menos avanzar en la identificación de la anemia.

Clasificación Patogénica.-

En condiciones normales se destruye continuamente una cantidad extraordinariamente grande de eritrocitos, y esta pérdida se compensa simultáneamente por la actividad eritropoyética de la médula ósea. Este equilibrio se rompe cuando hay pérdida de sangre por hemorragia o por destrucción eritrocítica excesiva intravascular o en el sistema -retículo endotelial, y cuando hay disminución de la actividad eritropoyética de la médula ósea. En estas condiciones habrá siempre anemia, debida en unos casos a la pérdida -excesiva de eritrocitos, no compensada por la actividad -eritropoyética de la médula ósea, y en otros por insuficiente producción, o sea por eritropoyesis deficiente. Partiendo de este principio patogénico se puede establecer una primera división de las anemias en tres tipos fundamentales:

Anemias por hemorragia

Anemias hemolíticas

Anemias por eritropoyesis deficiente o dishematopoyéticas.

Esta división tiene la ventaja de ofrecer una base de orientación, patogénica y clínica. A cada grupo corresponden particularidades clínicas y hematológicas que facilitan la ubicación del caso en uno de los tres grupos mencionados.

Wintrobe, Maxwell Myer (Hematología Clínica) propone una clasificación ETIOLOGICA Y PATOGENICA DE LAS ANEMIAS HEMOLITICAS estructuradas de la siguiente manera:

#### ANEMIAS HEMOLITICAS

Hereditarias, originadas por un defecto intrínseco de los eritrocitos; anemias hemolíticas intracorpúsculares.

Adquiridas, originadas por agresión extrínseca del eritrocito: anemias hemolíticas extracorpúsculares.

Hemoglobinurias

Esferocítica (microesferocitosis familiar)  
Drepanocítica (Drepanocitosis)  
Leptocítica (leptocitosis, talasemia)  
Eliptocítica (Eliptocitosis, ovalocitosis).

Por autoinmunización:  
Aglutinación y hemólisis de los eritrocitos por autoanticuerpos.

Enfermedad hemolítica del Recién Nacido (eritroblastosis fetal).

Paroxística o frigore  
Paroxística nocturna  
Miopática o paralítica

Deficiencia del sistema enzimático fosfato de - pentosa glutati6n.

Deficiencia de enzimas glucolíticas.

Deficiencia enzimáticas diversas.

Hemoglobinopatías

Infecciones

Químicas  
Agentes Físicos  
Hiperesplenismos  
Hipofosfatemia

Deshidrogenasa de 6-fosfato de glucosa  
Otros: deshidrogenasa de 6 fosfogluconato, reductasa de glutati6n, peroxidasa de glutati6n.

Cinasa de piruvato  
Otras: difosfogliceramutasa, isomerasa de fosfato de glucosa, cinasa - fosfoglicerato, fosfofructocinasa, hexocinasa, - deshidrogenasa de 3-fosfato de gliceraldehído, ATPasa.

Para fosfoquinasa de fosfato de ribosa  
Cinasa de adenilato  
ATPasa

Anemia de gl6bulos falciformes  
Enfermedad de hemoglobina C  
Talasemia  
Combinaciones: enfermedad de drepanocitosis y hemoglobina C, enfermedad de drepanocitosis, talasemia enfermedad de drepanocitos, hemoglobina D, y - otras.  
Hemoglobinas inestables: de Zurich, Colonia, Ginebra, Sidney Hammersmith, Gun Hill y otras.

Paludismo  
Infecciones bacterianas  
Infecciones virales.

---

Como se puede apreciar esta clasificación es muy completa y permite identificar las anemias por sus características específicas.

Ahora bien, teniendo como marco referencial algunas clasificaciones de las anemias, procederemos a delinear los elementos que comprenderá específicamente a las anemias hemolíticas por trastornos a nivel de membrana.

## II.- ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA Y SU RELACION CON LA HEMOLISIS

La membrana eritrocítica es una estructura dinámica químicamente compleja, que contiene componentes encargados de una gran variedad de propiedades funcionales.

Para los fisiólogos (Rober I Weed, Clínica Hematológica), la membrana constituye lo que separa el interior de la célula de su medio ambiente exterior e interviene en el intercambio molecular que tiene lugar entre un compartimiento y otro; mientras que desde el punto de vista bioquímico, la definición de la membrana se basa en los lípidos, proteínas y carbohidratos del glóbulo rojo (con sus limitaciones de estudios).

La composición química de la membrana se basa sobre todo en el análisis del estroma eritrocítico, que es el material que queda después de la hemólisis y el lavado exhaustivo para eliminar la hemoglobina y otras proteínas solubles. El estroma está formado aproximadamente de 40 a 50% de proteínas, 35 a 45% de lípidos y 5 a 15% de carbohidratos. Los lípidos incluyen fosfolípidos y colesterol no esterificado (95% o más de lípidos totales), además, de glucolípidos, glicéridos y ácidos grasos. (14)

Hidratos de carbono; se hallan formados por glucolípidos y glucoproteínas, la distribución de los oligosacáridos es también muy asimétrica. Tanto los glicolípidos como los glucoproteínas, están situados exclusivamente en la superficie externa de la membrana. En el eritrocito se encuentra hexosa, hexosamina fucosa y ácido siálico unido a proteínas. En efecto todas las proteínas son glucociladas en la superficie externa (Steck y Haimfeld 1977).

Las proteínas; desempeñan un papel importante no sólo en la estructura mecánica de la membrana, sino también en su permeabilidad, sean como transportadores o canales, y en las propiedades de regulación y reconocimiento de ligados. Además en la membrana plásmática se encuentra un gran número de enzimas y antígenos y varias clases de moléculas receptoras.

Polipeptidos.- Para separar los polipeptidos de la membrana de los eritrocitos el método generalmente usado consiste en disolverlos, en un detergente iónico, el dodecil sulfonato de sodio y luego tratarlos por electroforesis en el gel de poliacrilamida. Después se pueden colorear el gel para proteínas o hidratos de carbono. (Técnica de PAS) en la fig. 1 se puede observar un trazado densitométrico de un gel que permite identificar los di

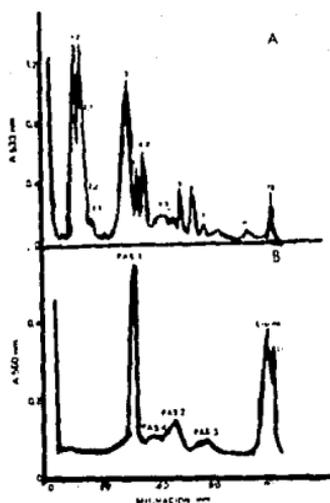


Fig. 1 Proteínas y glucoproteínas presentes en la membrana del eritrocito humano.

A. Trazado densitométrico de un gel teñido para proteínas con azul de coomassie

B. El mismo, pero coloreado con reactivo de PAS para hidratos de carbono.

versos polipéptidos. Los polipeptidos principales de la membrana están bien caracterizados. En el lado citoplasmático están los polipeptidos 1 y 2 (espectrina y 5 actina) estas proteínas se asocian en estructuras supramoleculares formando microfilamentos que pueden ser identificados por microscopía electrónica de barrido (Steck y Hainfeld, 1977). Debajo de la membrana del eritrocito los microfilamentos forman un retículo que proporciona un soporte a la bicapa fluida de la membrana con sus proteínas intrínsecas. Este retículo puede controlar la forma característica de los eritrocitos (Ralston 1978)

PRINCIPALES POLIPEPTIDOS Y GLUCOPROTEINAS DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO (DE STECK, 1974).

Componente	Peso Molecular	% proteína coloreada	Polipéptido por membrana.	Otros Nombres
<b>Polipéptidos</b>				
1	240,000	15.1	2 16,000	Espectrina
2	215,000	14.7	235,000	tipo miosina
3	88,000	24.1	940,000	
4,1	78,000	4.2	180,000	
4,2	72,000	5.0	238,000	
5	43,000	4.5	359,000	tipo actina
6	35,000	5.5	540,000	G 3PD
7	29,000	3.4	403,000	
<b>Glucoproteínas</b>				
PAS - 1	55,000	6.7	500,000	Glucosforina
PAS - 2				Sialoglucoproteína.

Examinaremos los componentes del "esqueleto" de la membrana. En fecha reciente se ha publicado una breve revisión de la estructura de estos componentes y un modelo de sus interacciones. (fig. 2)

Espectrina (banda 1 y 2). La espectrina es una proteína voluminosa (460 000 daltones) que forma 75 por 100 de la substancia del "esqueleto" de la membrana. Cada molécula de espectrina consiste en dos cadenas de polipéptidos, banda 1 (240 000 daltones y banda 2 (220 000 daltones). Micrografías electrónicas revelan que el heterodímero resultante es una molécula larga y flexible en la cual las dos subunidades están alineadas de lado a lado y retorcidas una sobre la otra. Los dímeros de espectrina se unen entre sí en un extremo de la molécula para así formar tetrámeros de espectrina. Las condiciones en membrana son de tal índole que aproximadamente 80 a 90 por 100 de la espectrina se presenta en forma de tetrámero.

Actina (banda 5) y banda 4,1: Los hematíes poseen actina estructural y funcionalmente semejante a la actina muscular. Forma aproximadamente 10 por 100 de la malla del esqueleto de la membrana. Los datos disponibles sugieren que la actina eritrocítica se presenta en forma de filamentos cortos que interconectan las moléculas más voluminosas

de espectrina. La interacción de espectrina y actina es compleja y no se ha dilucidado cabalmente, pero hay algunos datos pertinentes; a saber; 1) la relación de las dos proteínas necesita la banda 4,1 y puede ser modulada por ella, 2) La interacción espectrina-actina al igual que las interacciones entre dímero-tetrámero de espectrina, probablemente sea crítica para la integridad estructural del esqueleto de la membrana, 3) La ligadura de las tres proteínas ocurre en el extremo de la molécula de espectrina opuesto al extremo que participa en la ligadura dímero-tetrámero y puede depender de la fosforilación de la estrina, 4) Esta interacción puede influir en la forma y la deformabilidad de la membrana. (fig. 2)

Ancirina (banda 2,1): La ancirina es una esferoproteína voluminosa que contiene sitios de conjugación para espectrina y banda, actúa como eslabón del esqueleto de la membrana con el lado interno de la capa doble de lípidos. La molécula se presenta en varias formas que difieren en peso molecular, probablemente como resultado de proteólisis in vivo.

Es probable que los defectos en cualquiera de las interacciones mayores del esqueleto de la membrana (espectrina-actina banda 4,1, dímero-tetrámero de espectrina, espectrina-ancirina y ancirina-banda 3) debiliten el

complejo de  
espectrina-actina

complejo de espectrina:  
actina v banda 4,1

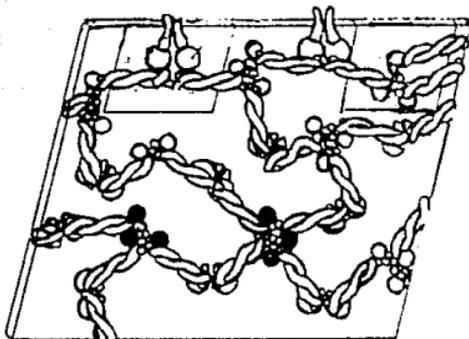
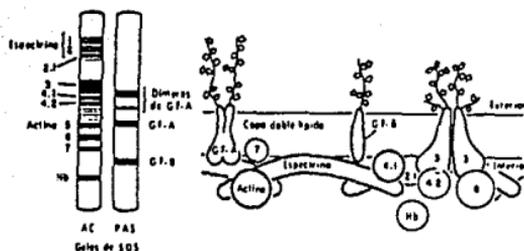


Fig. 2.- Esquema de un modelo reciente para la organización del esqueleto de la membrana del hematíe. Observe que la estructura consiste en tres clases de interacciones; a saber: espectrina-espectrina y espectrina-actina-banda 4.1 - que unen entre sí el esqueleto, y espectrina-ancitina banda 3, que anclan el esqueleto a la capa doble de lípidos suprayacentes. (Según D.E. Lux Dissetting the red cell membrane - Skeleton Nature, 281: 4267, 1979;)

esqueleto y trastorne sus funciones. Cabe suponer que distintos defectos tendrán resultados fisiopatológicos algo diferentes, pero los defectos graves que originan inestabilidad del esqueleto probablemente muestren una vía común de la destrucción eritrocítica; a saber: pérdida de fragmentos de membrana -- disminución del cociente de superficie área/volumen --- disminución de la deformabilidad celular, atrapamiento esplénico y muerte eritrocítica. Dos trastornos hereditarios del eritrocito humano comparten esta fisiopatología: esferocitosis y piropoiquilocitosis hereditarias.

Lípidos.- La doble capa contiene en cantidades casi iguales fosfolípidos y colesterol, además de una pequeña cantidad de glucolípidos (lípidos que tiene una cadena lateral con un carbohidrato) denominado ceramida. Los fosfolípidos que contiene colina son las lecitinas, y las esfingomielinas.

En la parte más externa de las dos capas se encuentran la parte hidrofílica orientada a la superficie externa de la membrana; los fosfolípidos que contienen los grupos amino (fosfatidil etanolamina y fosfatidil serina) se encuentran en la capa más interna, las cabezas hidrofóbicas de ambas capas se orientan hacia el interior de la membrana. El colesterol existente en la membrana se halla en forma libre, no esterificada, y se intercambia fácilmente con el co



Composición, nomenclatura y disposición de las proteínas de la membrana del eritrocito. Izquierda, cuadros de electroforesis en gel de poliacrilamida SDS de las proteínas mayores (teñidas con azul - Coomassie, AC y sialoglucoproteínas (teñidas con el reactivo de per-yódico de Schiff, PAS) de la membrana eritrocítica. Las proteínas se numeraron según el sistema de Steck. GP= glucoforina. Derecha, esquema de la organización de las proteínas y las glucoproteínas principales (no está en escala). Las proteínas cuyas propiedades son compatibles, "proteínas integrales de la membrana atraviesan parcial o completamente la capa doble de lípidos. Las "proteínas periféricas de la membrana" se encuentran ligadas a la superficie de la capa doble de lípidos a las proteínas integrales.

lesterol del plasma. El aumento del cociente colesterol/ - fosfolípidos disminuye la fluidez de la membrana. (13)

#### Metabolismo de los Hematíes.-

El conocimiento de las actividades metabólicas normales de los eritrocitos nos ayuda a comprender las anomalías del metabolismo del mismo en la enfermedad hemolítica durante la hemólisis. Investigaciones actuales sobre el metabolismo del eritrocito nos permite conocer algunas de sus alteraciones tanto en su composición como en su capacidad metabólica relacionados con la edad y el tiempo.

El glóbulo rojo normal adulto, es un disco bicóncavo, flexible con un diámetro de 7  $\mu$ m y 2  $\mu$ m de espesor contiene aproximadamente 29 pg de Hb que constituye alrededor de un 33% de su contenido. Sobrevive dentro de la circulación durante 120 días tiempo durante el cual es capaz de ejercer su función principal; el transporte de oxígeno y de dióxido de carbono dentro del organismo. (6) Durante este período, la célula se halla sometida a modificaciones de indole mecánica o química. La capacidad bioquímica del eritrocito sirve como defensa frente a las influencias exógenas para la integridad de su estructura, y principalmente en el mantenimiento de la estructura y función de la hemoglobina.

El glóbulo rojo maduro es la célula más simple del organismo humano, ya que carece de núcleo, organelos. La pérdida del mismo DNA y de la síntesis de RNA, junto con el núcleo de la célula, tiene lugar durante la maduración del reticulocito. El núcleo es expulsado por diapédesis dentro de los capilares de la médula, el glóbulo rojo retiene mitocondrias, pequeñas cantidades de ribosomas y restos de vesículas de Golgi durante el corto período de maduración del reticulocito, que dura de uno a tres días.

A continuación se da un resumen de las reacciones más importantes del metabolismo del eritrocito.

#### -Substancias

1. Trifosfato de adenosina (ATP), proporciona la energía necesaria a las bombas catiónicas, para mantener la concentración intracelular normal de cationes, así como para otras reacciones no bien conocidas, pero que permiten a la membrana conservar su forma y grado de deformabilidad.

2. Dinucleótido de nicotinamido-adenina reducido (NADH), necesario para reducir la metahemoglobina.

3. Glutati6n reducido (GSH), que sirve de reservorio de la potencia reductora para proteger la hemoglobina de la

lesión oxidativa a que daría lugar el peróxido de hidrógeno y otros peróxidos.

4. 2,3-Difosfoglicerato (2,3-DPG), que facilita la liberación del oxígeno de la hemoglobina en las condiciones de tensión de oxígeno existente en los tejidos y que puede intervenir también en reacciones con las proteínas del "esqueleto" de la membrana, necesarias para conservar la deformabilidad normal de la membrana del hematíe. (12)

El 2,3 DPG justifica un 10% de la capacidad transportadora intracelular (siendo la hemoglobina responsable del otro 90%) y como anión polivalente no penetrante que influye en el contenido celular de cloruro y bicarbonato (William, 1964).

#### Glucólisis

Como ya se menciono anteriormente la energía del eritrocito es el ATP. El glóbulo rojo maduro produce ATP casi exclusivamente de la glucólisis anaeróbica. En la glucólisis, 1 mol de glucosa se transforma en 2 moles de ácido láctico y genera un rendimiento neto de 2 moles de ATP. Es preciso para la fosforilación inicial de la glucosa, y en una fase subsiguiente dentro de la senda glucolítica para la reacción de la fosfofructocinasa (PFK). El ATP también -

es necesario para la síntesis y metabolismo de numerosos componentes celulares.

El primer paso enzimático en la utilización de la glucosa por el glóbulo rojo es la reacción de la hexocinasa (HK). La glucosa 6-fosfato formada puede entrar en la glucólisis - así como en la vía de la hexosa monofosfato HMP. Aproximadamente el 90-95% de la glucosa consumida por el glóbulo rojo se metaboliza por glucólisis. (Fig. 4,5)

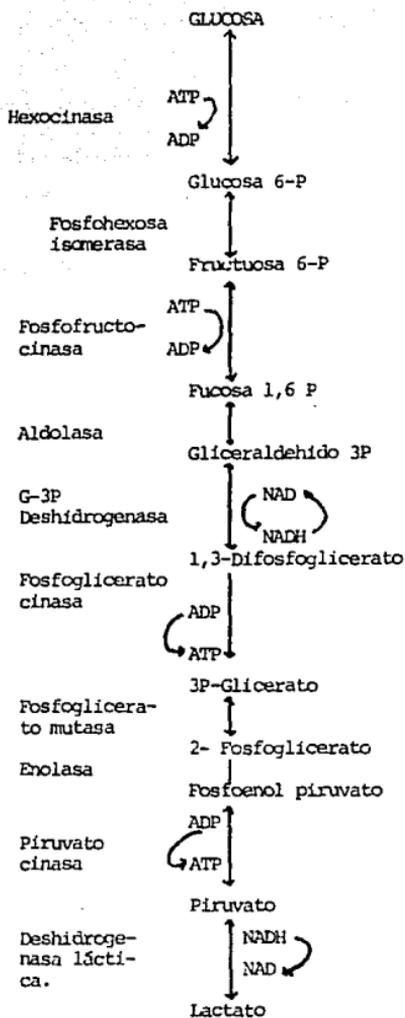
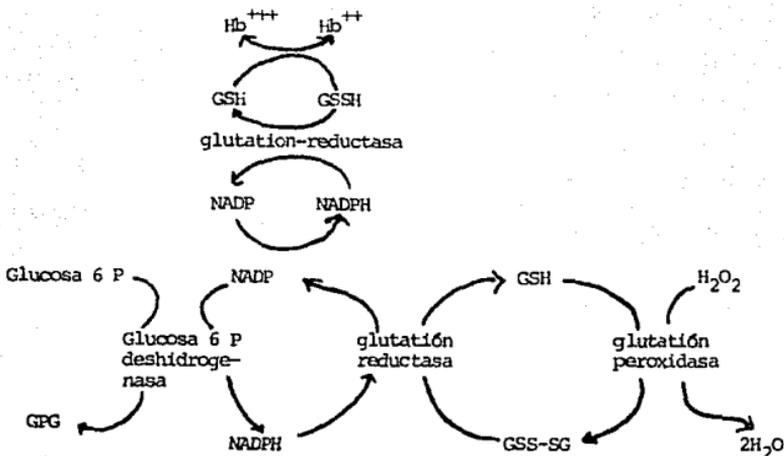


FIG. (4) Glucólisis en los Hematíes



Producción y funcionalismo de GSH en los hematíes  
Fig. (5)

### III.- PRINCIPALES TRASTORNOS DE LA MEMBRANA EN LAS ANEMIAS HEMOLITICAS

Son aquellos trastornos en que la patología básica se encuentra en la estructura misma de la membrana.

A continuación se caracterizarán a las siguientes:

- a) Esferocitosis hereditaria
- b) Eliptocitosis hereditaria
- c) Acantocitosis

a) ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

Antecedentes:

La primera descripción completa, de la esferocitosis hereditaria se debe a Minkowski (1900), quién señaló también el carácter congénito y familiar. No obstante, habiéndose reconocido mucho antes los signos hemáticos más típicos (anemia y microesferocitosis) por Vanlair y Massius Chauffard descubrió (1907) el signo característico de la fragilidad globular. En el año 1898 aparece en una tesis de Levy un caso de ictericia estudiado por Hayem muy parecido a la forma descubierta por Minkowski, diferenciándose especialmente por la falta del carácter congénito y familiar. Casos similares fueron estudiados por Widai y colaboradores, los que opusieron a la forma congénita de icteri

cia hemolítica, la forma adquirida que después fué también denominada tipo Hayem-Widal. Finalmente a Dacie y Mollison (1943) se debe el importante descubrimiento de que los microesferocitos hereditarios son rápidamente destruidos por el bazo de los sujetos normales, lo que no ocurre cuando se transfunden eritrocitos normales a los enfermos de anemia - esferocítica, demostrando así que la hiperhemólisis se debe a un defecto intrínseco de los eritrocitos y no del bazo. (17)

La característica esencial de la esferocitosis, según Crosby, es la reducción de la superficie del eritrocito sin alteración del volumen, de lo que resulta la forma esférica.

Este trastorno lo clasifica la mayoría de los autores como un defecto muy importante de la membrana. Las anomalías de la membrana, incluyen una actividad baja del  $Mq^{++}$  ATPasa (Nakao, Kurashina y Nakao, 1967) y la ausencia de un componente proteico identificado por electroforesis (Limber, Davis y Bakerman 1970; Gomperts, Metz y Zail, 1972), aunque otros investigadores no han encontrado anomalías electroforéticas (Boivin y Galand, 1974), también ha sido citada una proteína funcionalmente anormal (Jacob y Cols. 1971). Como se conoce, las células EH están caracterizadas por un flujo de Sodio pasivo aumentado y extrusión, pero esta propensión no viene correlacionada con la gravedad del trastorno (Wiley 1972), y de hecho - como lo han indicado Selwyn y Dacie (1954)

la célula EH tiene un volumen más bien reducido in vivo e in vitro, antes de la hemólisis (Jandls, 1968; Weed y Bowdler, 1968).

Recientemente Wee, y col; hacen mención de la importancia del  $Ca^{++}$  en la rigidez de la membrana. Estos autores considera que en la EH la membrana del glóbulo rojo puede tener una afinidad elevada por el calcio ya que los eritrocitos esferocíticos son más sensibles a la disminución de los valores de ATP y al aumento de calcio que el glóbulo rojo normal.

Job postula una posible alteración de la espectrina proteica filamentosa de la membrana para explicar la patogenicia de la esferocitosis anormal.

Para que funcione adecuadamente la espectrina, debe ser fosforilada por el ATP en una reacción de la espectrina por la cinasa de proteína es baja en la membrana del glóbulo rojo procedente de pacientes con EH; se puede deducir de esto que la menor supervivencia del glóbulo rojo enfermo es debido a una alteración hereditaria de la espectrina.

### Etiología y Patogenia

La esferocitosis constituye un estado prehemolítico del eritrocito y es causa del aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos, pues al reducir su superficie disminuye su capacidad de retención del agua.

Aunque los avances de los últimos años, en especial en bioquímica, han ayudado a comprender mejor el funcionamiento de la hemólisis aún subsisten casos en que ha resultado imposible definir el defecto fundamental de los eritrocitos como sucede en la esferocitosis hereditaria (EH). La enfermedad se caracteriza por un estado hemolítico persistente de gravedad variable, esplenomegalia y, a menudo, ictericia. Durante el periodo neonatal, la EH suele ir acompañada de hiperbilirrubinemia que, de vez en cuando requiere transfusiones de intercambio. A medida que el paciente crece, dentro de su infancia, las frecuentes infecciones comunes propias de este periodo suelen ir unida a la manifestación de anemia.

A continuación se presenta un cuadro sobre las características clínicas y del laboratorio esenciales de la esferocitosis hereditaria.

Características clínicas	Características del Laboratorio
Anemia	Reticulocitosis
Ictericia	Microesferocitos
Esplenomegalia	DCM reducido
Historial familiar	VCM ligeramente reducido
Cálculos biliares	CHCM aumentada
	Mayor fragilidad osmótica
	Bilirrubinemia (no conjugada).

\*T.A.J. Prankerd, MD, Frcp col., Clínica Hematológica, pág. 141, Ed. Salvat, Barcelona España, 1976.

Como resultado de un defecto genético mendeliano dominante, que se trasmite por cualquiera de los padres, los eritrocitos, en lugar de ser bicóncavos, son esféricos en mayor o menor grado. De ahí el nombre de esferocitos. Es posible que esta peculiaridad se deba a perturbaciones del metabolismo intracelular de los carbohidratos, lo que a su vez determina menor firmeza del stroma, que al fin y al cabo es el responsable de la forma bicóncava

del eritrocito.

También cabe la posibilidad de que el trastorno del metabolismo de los glóbulos lleve conjuntamente la pérdida de potasio y entrada de sodio y de agua con la consiguiente deformación del eritrocito.

Se considera a la esferocitosis hereditaria como el estado hemolítico hereditario más frecuente, su ocurrencia en los pueblos del norte de Europa es relativamente común. En México su observación es más bien escasa; a manera de ejemplo se puede citar que en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición solamente se han observado 4 casos durante sus primeros 10 años de trabajo. (\*) Sin embargo en otros centros de concentración esta cifra es ampliamente rebasada.

La evolución de la esferocitosis es fundamentalmente crónica. En aquellos casos en que el trastorno es moderado, éste es compatible con una actividad normal. En contraste, hay otros en que los episodios de anemia intensa son frecuentes ó de magnitud exagerada.

#### Función del Bazo

La función del bazo es importante de valorar en -- cualquier anemia hemolítica crónica por dos razones:

(\*) Báez Villaseñor, J., Gómez Leal., A. Rosillo, J., Chávez A. García, S. y Cruz Krohn, J. "Anemias: Revisión de los casos del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, 1 Frecuencia y clasificación." Revista de - Investigación Clínica., Vol, X p. 11. 1958.

1.- En ciertas anemias hemolíticas (esferocitosis hereditaria) la destrucción excesiva del eritrocito esta virtualmente limitada al bazo y la extirpación de este órgano detiene la hemólisis importante.

2.- La destrucción aumentada del eritrocito por el bazo provoca una esplenomegalia progresiva que gradualmente puede causar mayor destrucción de las células normales, así como de las anormales (13).

Young y cols; 1951 Baird, Macpherson y Richmond, 1971 hacen referencia de la importancia que tiene el bazo ya que los pacientes que se han sometido a una esplenectomía pueden ser curados dando como resultado que los eritrocitos tengan una supervivencia normal.

Se ha observado que los bazos extirpados presentan una acumulación de eritrocitos en la pulpa, provocando con esto que los sinusoides esten vacios, lo que da como consecuencia que los hematies no circulen y esten estancandos. Investigaciones realizadas en la EH han comprobado la retención hasta de 10 horas lo que provoca que la glucosa disminuya dando como resultado una alteración intracelular, la cual se manifiesta paulatinamente, por esta razón se observan en los extendidos de sangre periférica diferentes -

grados de acondicionamiento que van desde la forma moderadamente bicóncava hasta microsferocitos.

#### Génética.-

La AEH se hereda con carácter autosómico mendeliano dominante y amplias variaciones fenotípicas, aunque han sido descritos casos esporádicos en los que no había ningún familiar afectado.

La enfermedad la padecen individuos de ambos sexos, presentándose en individuos con manifestaciones patológicas mínimas. La mayoría de los pacientes son heterocigotos, y existen pruebas de que no es forzosamente letal la herencia homocigota (Race).

Puede manifestarse la AEH en el recién nacido pero habitualmente se presenta durante la infancia o adolescencia; a veces se inicia tardíamente en el adulto. Se presenta en todas las razas pero tiene una mayor incidencia en los pueblos de origen europeo, (sobre todo sobre los descendientes del norte de Europa).

#### Características Clínicas

En cualquier época del curso clínico, que frecuentemente se inicia desde la infancia, sobrevienen episodios en los que aumenta notablemente la intensidad de la anemia.

Debido a que se trata de un trastorno autosómico - dominante, en el estudio de pacientes con EH deberá incluirse la investigación familiar.

En la exploración física suele presentarse esplenomegalia puede ser de grado ligero a moderado. En la mayor parte de los pacientes el bazo es duro, el hígado suele ser palpable pero raramente está aumentado. El grado de ictericia clínica suele ser ligero a menos que al mismo tiempo haya disfunción de las vías biliares.

La gravedad del proceso varía mucho según los pacientes, en algunos las manifestaciones clínicas son tan ligeras que la enfermedad es asintomática y llevan una vida normal. En tales casos el diagnóstico sólo puede establecerse después de estudios cuidadosos de la sangre porque la anemia es ligera o incluso no existe si la médula ósea es capaz de compensar la hiperhemólisis. El único signo de trastornos hemolíticos puede ser un aumento de los reticulocitos con hiperplasia eritroide de la médula ósea.

En general, el paciente presenta síntomas de enfermedad crónica leve. En muchos pacientes la evolución de la enfermedad incluye episodios graves, las denominadas "crisis". Estos ataques se caracterizan por comienzo brusco con fie-

bre, molestias abdominales, náuseas vómito, debilidad y palidez rápidamente crecientes. Suele haber taquicardia o presión sanguínea baja, es posible el desarrollo de choque. - Owen ha descrito la aparición de "crisis aplásica" caracterizada por anemia, leucopenia y trombocitopenia rápidamente crecientes, acompañadas de una disminución de reticulocitos y de la bilirrubina plasmática, con desarrollo de un cuadro aplásico.(2)

#### Datos del Laboratorio

Los resultados obtenidos en el laboratorio de los - pacientes con EH son los siguientes: reticulocitosis, microesferocitos, HCM disminuido, VCM ligeramente aumentado, CHCM elevado (36,38%). Un ascenso moderado de bilirrubinas séricas no conjugadas -elevación de urobilinógeno las materias fecales , fragilidad osmótica alta.

En la tinción; las células aparecen oscuras y redondas, si el halo claro central que pose en los eritrocitos - normales.

#### Fragilidad Osmótica

Desde que se describió por primera vez el aumento de fragilidad osmótica de los glóbulos rojos en la esfero-

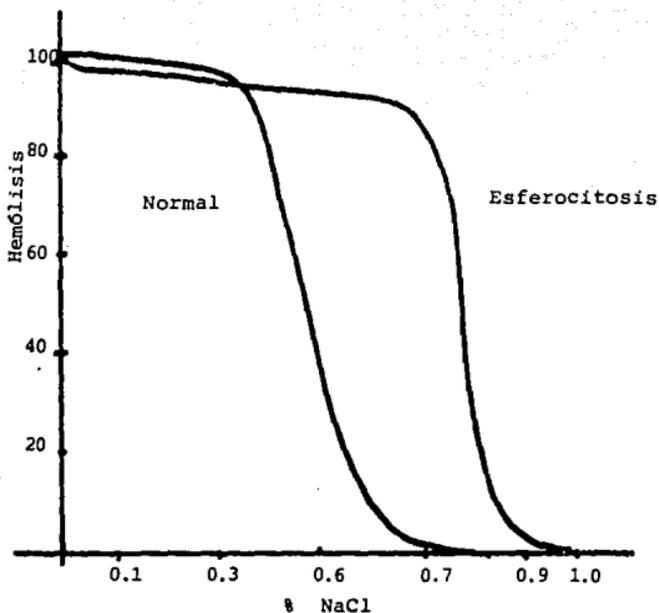
citosis hereditaria, se ha intentado establecer alguna relación entre esta peculiaridad y el aumento de destrucción de los eritrocitos in vivo. Hadem demostró que la mayor susceptibilidad de los eritrocitos de estos enfermos a la solución hipotónica guarda relación con su mayor espesor y forma "microesferocítica".

Al suspender eritrocitos normales en soluciones hipotónicas acuosas que contiene concentraciones diferentes - de cloruro sódico los hematíes se hinchan hasta parecerse a una esfera; cualquier captación posterior de agua provocará que la membrana del eritrocito se rompa permitiendo la salida de su contenido intracelular liberándose la hemoglobina que se determina fácilmente.

En eritrocitos de pacientes con EH la esferocidad - es alcanzada a concentraciones de cloruro sódico elevadas, lo que no sucede con los hematíes normales.

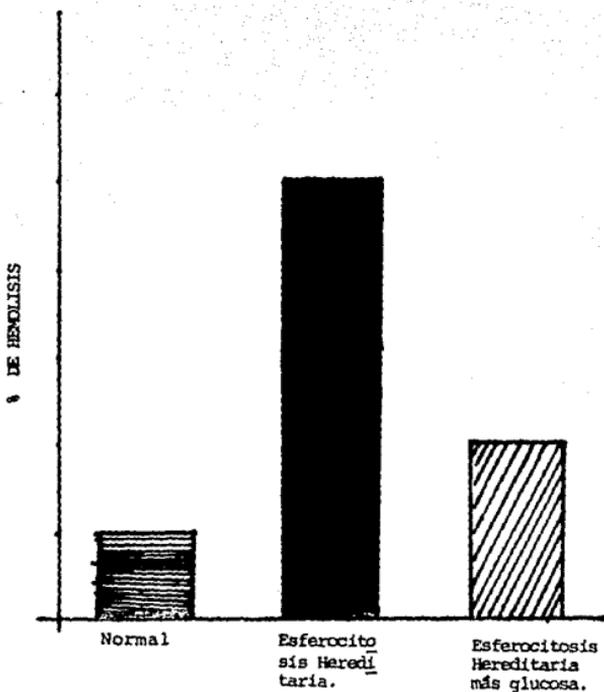
Ham y Castle comprobaron que la incubación en medio estéril aumentaba la esferoidicidad y la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos humanos, y postularon que los eritrocitos anormalmente susceptibles se hemolizarán más fácilmente que los glóbulos normales por eritrostásis en el bazo que pudiera compararse a una incubación en vivo.

FRAGILIDAD OSMOTICA  
(Incubación a 37° C por 24 horas)



Curva típica de fragilidad osmótica por incubación de los glóbulos rojos de un enfermo con esferocitosis hereditaria comparada con la de un testigo normal.

AUTOHEMOLISIS EN 48 HORAS



Esquema típico de autohemólisis en un paciente con esferocitosis hereditaria comparada con el de un testigo normal.

Jacob y Jandl, demostraron que frente al aumento de la permeabilidad del influjo pasivo de sodio, el glóbulo rojo compensa esta fuga aumentando el ritmo de transporte activo de sodio hacia afuera de la célula, con aumento concomitante de la utilización de glucosa y de ATP. Este mecanismo es eficaz siempre que la célula disponga de suficiente glucosa. En el bazo donde hay eritrostásis, la glucosa puede disminuir hasta valores inadecuados por lo tanto, baja la producción de ATP y el sodio penetra a la célula más rápidamente de lo que puede ser extraído por la bomba provocando finalmente la hinchazón y lisis.

Cuando los hematíes de pacientes con EH se incuban en ausencia de glucosa, por un tiempo largo, empieza a hincharse; este cambio se explica por el trastorno de la permeabilidad de su membrana. Tiempo después las células disminuyen de volumen, se hacen pequeñas en forma microesferoidad lo que caracteriza esta enfermedad.

Cooper y Jandl, inyectaron glóbulos rojos marcados con  $Cr^{51}$  de un paciente con EH en pacientes con ictericia obstructiva y observaron una mejoría de la fragilidad osmótica y supervivencia del eritrocito. En el plasma de los pacientes con ictericia obstructiva hay un aumento de ácidos biliares que bloquean la transferencias de colesterol desde el glóbulo rojo al plasma.

Tratamiento.-

La esplenectomía es el tratamiento indicado a los pacientes de EH, lo que alivia la anemia y la ictericia. La concentración sérica de bilirrubinas se normaliza pronto, y el número de glóbulos rojos también, en un plazo de dos a cuatro semanas. Aunque la esferocitosis es menos intensa después de la esplenectomía, la operación no se justificará en todos los pacientes. En los enfermos cuyo -- trastorno es leve o si existen otras contradicciones a la intervención quirúrgica, o pacientes de edad avanzada este tratamiento no es recomendable.

La esplenectomía puede efectuarse durante la primera infancia. Si la anemia es intensa se recomienda, pero hasta el final de la niñez.

En la práctica cada caso debe ser tratado por sus propias características, teniendo siempre presente que la enfermedad no interfiere en la calidad de vida de los pacientes, se recomienda por ello retrasar la esplenectomía. Se sugiere realizar colecistogramas a los pacientes antes de que sean esplenectomizados; si hay cálculos pigmentarios asintomáticos, se recomienda realizar la colecistectomía al mismo momento que la esplenectomía.

Debe considerarse que aunque la supervivencia de los hemáties mejora de modo considerable después de la esplenectomía, no vuelve totalmente a la normalidad y, por consiguiente, en teoría, aún subsiste una mayor propensión a la formación de cálculos pigmentarios. Sin embargo, sin duda alguna la anemia se curará. No obstante, el valor de la colecistectomía de rutina en pacientes que no tiene cálculos no está probada y el riesgo extra en entorno a esta afección no es totalmente justificable. Pueden producirse casos hemolíticos y aplásicos, en especial en los niños.

Las crisis hemolíticas sólo son controlables mediante transfusiones y por la erradicación de cualquier infección precipitante. Aquellos no se dan después de la esplenectomía, y normalmente se requiere lo segundo para controlar una situación hemolítica que de otro modo resultaría imposible de reducir. Las crisis aplásicas también están frecuentemente relacionadas con las infecciones que requieren tratamiento.

El ácido fólico, el hierro y la vitamina B<sub>12</sub> carecen de valor en los casos no complicados de esferocitosis hereditaria. Las transfusiones pueden ser necesarias durante episodios de "crisis", sobre todo si por entonces -

hay que efectuar la esplenectomía pero no constituye una forma regular de tratamiento.

b) ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA

Este trastorno hemolítico hereditario que se transmite de forma autosómica dominante antes denominada también ovalocitosis hereditaria fue señalada en el hombre por primera vez por Dresbach, en 1904. Se compone de un grupo heterógeno de trastornos cuyo denominador común es la presencia de un gran número de hematíes elípticos en la extensión de sangre periférica.

Se han descrito diversas formas de eliptocitosis hereditaria desde los puntos de vista clínico, genético y bioquímico como se muestra en el siguiente cuadro:

Algunos autores describieron un aumento de la permeabilidad de la membrana respecto a la entrada pasiva de sodio, como en la esferocitosis hereditaria, en tanto que otros investigadores vieron que el ATP y el 2,3-DPG de los glóbulos rojos disminuirán más rápidamente en estos pacientes que en testigos normales.

Hay esplenomegalia en pacientes con anemia; los estudios con eritrocitos marcados han indicado un tiempo

Eliptocitosis Hereditaria*	Hemólisis	Anemia	Esplenomegalia	Protis	FD*	AH*	Antecedentes familiares	Comentarios
Autosómica dominante EH benigna	Benigna o	No hay	No hay	Elíptocitos, bastones	N	N	Un progenitor con EH benigna	Asintomática
Variantes hemolíticas con EH benigna Poiquilocitosis y pinocitosis pasajera (lactantes)	Moderada	Moderada	Variable	Generación fragmentos pinocitos y elíptocitos	N	N	Un progenitor con EH benigna	Ictericia Neonatal
Hemólisis esporádica (niños, adultos)	Benigna	Benigna no hay	Variable	Elíptocitos, bastones + fragmentos	N	N	Un progenitor con EH benigna	Reacción a la esplenectomía
EH hemocigota	grave	Grave	frecuente	Generación fragmentos esferocitos + elíptocitos	↓	?	Los dos progenitores con EH benigna	Reacción a la esplenectomía
EH hemolítica con esferocitosis	Moderada	Benigna	frecuente	Elíptocitos redondos, esferocitos	↑	↑	Un progenitor con EH hemolítica con esferocitosis.	Cura por la esplenectomía
Autosómica recesiva EH estomatocítica	Benigna	Benigna no hay	No hay	Elíptocitos, estomatocitos	N	↑	Los dos progenitores fenotípicamente	Población melanesia por probabilidad a los catiónes.

\*EH = eliptocitosis hereditaria; FD = fragilidad osmótica; AH = prueba de autohemólisis, N = Normal.

de supervivencia acortado, acompañado de aumento de la captación de radiactividad a nivel bazo. La esplenectomía -- suele aliviar la anemia aunque persiste el aspecto anormal de los glóbulos rojos. Los valores de VCH, HCM y CCMH, suelen ser normales. No se ha demostrado anomalía alguna de la hemoglobina por electroforesis.

c) ACANTOCITOSIS

La acantocitosis es una enfermedad congénita poco frecuentes en la cual se encuentran alteraciones en la síntesis de B-lipoproteínas séricas lo cual llega a afectar de manera importante la morfología celular y por ende - la vida media.

Los niveles plasmáticos de triglicéridos, que normalmente son transportados junto con la proteína B (la - fracción proteica de la B-lipoproteína) se aproxima a cero. El colesterol plasmático suele ser inferior a 50 mg/100 ml, y los fosfolípidos son inferiores a 100 mg/100 ml. La esfingomielina es responsable de una proporción de fosfolípidos plasmáticos superiores a lo normal y hay un descenso -- recíproco en el porcentaje de lecitina. Los ácidos grasos esterificados de los fosfolípidos plasmáticos contienen de - un tercio a la mitad del contenido normal de á. linoléico. Los intentos para demostrar la B-proteína inmunológicamente

ha sido infructuosos y la cuestión de si existe una B-proteína de antigenicidad alterada queda sin aclarar.

Las células en forma de acantocitos son estudiados con Cr<sup>51</sup> se ha demostrado que la vida es acortada de 18 a 20 días, el número de reticulocitos puede ser normal o ligeramente aumentado y la fragilidad osmótica esta dentro de los límites de la normalidad.

#### Manifestaciones Clínicas

Durante los dos primeros años se presenta con cierta frecuencia estatorrea y diarrea lo que es debido a que a nivel de absorción del intestino delgado se encuentran pequeñas cantidades de triglicéridos.

#### Diagnóstico

Diagnóstico diferencial, hematíes con aspecto de Acantocitos (glóbulos rojos en forma dentada)

No solo en la anemia hemolítica los hematíes tienen la forma de acantocitos, sino en pacientes con trastornos hepáticos como la cirrosis hepática, la hepatitis neonatal. La hemoglobina se encuentra en 5.5 -10 g, la reticulocitosis es de 5 a 15%, la supervivencia es disminuida a 6 días, la fragilidad osmótica se encuentra

en los límites normales.

En pacientes con uremia, se observan hematíes espiculados, pero a diferencia de los acantocitos, los prominencias toman una apariencia más regularmente festoneada - en lugar de ser espinosa y distorsionada.

La naturaleza exacta de este defecto de la membrana es desconocida pero parece ir asociada con un descenso del flujo catiónico. También se han observado hematíes con espícula en pacientes esplenectomizados y los déficit de piruvatocinasa. (18)

Los acantocitosis están asociados con desórdenes neurológicos.

Las manifestaciones clínicas detectadas por Charcot Marie Tooth son atrofia neuromuscular, temblores intencionales similares a la enfermedad de Huntington, demencia, tics nerviosos que presentan algunos pacientes.

## IV.- COMENTARIOS FINALES

La revisión bibliográfica en torno a las anemias hemolíticas y de sus trastornos a nivel de membrana nos permiten mencionar que los distintos autores se complementan proporcionando datos que solo en conjunto nos posibilitan tener un panorama general sobre este tema.

Los datos apuntados por el Dr. José Bñez Villaseñor en su texto "Hematología Clínica" con información obtenida en el Hospital de las Enfermedades de la Nutrición en México, son de suma importancia puesto que corresponden a investigaciones realizadas en nuestra población lo que permite el diseño de posteriores investigaciones, que amplíe los conocimientos sobre este tipo de anemias, sin embargo estas revisiones se efectuaron hace bastante tiempo y la características de estas entidades aún no se establece.

Las investigaciones actuales en cuanto a la bioquímica, la fisiología, y la ultraestructura de la membrana del eritrocito, hacen posible caracterizar los defectos de la membrana, ya sean congénitas o adquiridos en las anemias hemolíticas.

Las alteraciones más importantes a nivel de membrana del glóbulo rojo que producen anemias hemolíticas se

resumen a continuación:

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA.-

1.- Ritmo anormalmente alto de penetración de  $\text{Na}^+$  en eritrocitos de la AEH. Esta en sí misma no es, al parecer, la lesión primaria que produce esferocitos pues la eritro - fagocitosis, y no la hemólisis osmótica, es el mecanismo de destrucción de eritrocitos in vivo.

2.- Ritmo de glucólisis eritrocítica un poco mayor respecto a lo normal. Esto probablemente se debe a las necesidades metabólicas de la bomba de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a nivel de - membrana, lo que es necesaria para conservar el equilibrio osmótico cuando hay penetración de cationes como ya se comentó.

3.- Fisiopatología. El gen mutante de la AEH puede determinar una anomalía estructural de la membrana eritrocítica. De hecho, en la actualidad se pone en duda la - homogeneidad genética de este trastorno. La anomalía tal vez reside en la espectrina (en forma de un trastorno estructural o cuantitativo de la producción de espectrina) o en una de las demás proteínas estructurales en la red de - cualesquiera de estos defectos genéticos sería iniciar las anomalías osmóticas y la tendencia de estos eritrocitos defectuosos a liberar pequeños fragmentos de membrana plas -

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

mática. La consecuente disminución de la proporción superficie/volumen causa microesferocitosis, que es la formación de eritrocitos pequeños, esféricos y lo que es más importante, rígidos y no flexibles. Estos elementos figurados se retiene en forma selectiva en los cordones esplénicos, donde la glucosa y el pH bajos aceleran el deterioro metabólico que, después de uno o más pasos por estos cordones, causa eritrofagocitosis por macrófagos de los cordones. Al no haber bazo persisten los microesferocitos la penetración anormal de cationes y la dependencia a la glucosa pero no hay hemólisis acelerada.

#### ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA.-

La eliptocitosis hereditaria se compone de un grupo heterogéneo de trastornos cuyo denominador común es la presencia de un gran número de hematies elípticos.

Se han descrito diversas formas de eliptocitosis hereditaria, desde diferentes puntos de vista clínico, genético y bioquímico. La mayoría de ellas son consecuencia de defectos en la espectrina, que dificultan su autoagrupación para formar tetrámeros.

En este tipo de trastorno hasta un 90% de los eritrocitos pueden ser eliptocíticos u ovalocíticos, o en ca-

so extremo, en forma de cigarro. No obstante, sólo un 10% de los enfermos con este trastorno tiene actualmente anemia hemolítica. En los últimos pacientes, los datos de laboratorio, los datos clínicos y la respuesta a la esplenectomía son bastante similares a la esferocitosis hereditaria, aunque hasta ahora no se ha demostrado anomalías específicas del metabolismo energético del glóbulo rojo, ni de la composición en lípidos o proteínas de la membrana. (Cutting y cols., 1965).

#### ACANTOCITOSIS.-

El acantocito es una célula espiculada de modo irregular, la cual, a diferencia del equinocito, no recuperará su forma alterada de antiguo discocito, aún en contacto con plasma fresco. No obstante, los acantocitos no se ven únicamente en la abetalipoproteínemia, sino que también puede encontrarse en individuos normales después de la esplenectomía (Brecher, Halley y Wallerstein, 1972) y en enfermos con hepatopatías.

Lo anteriormente expuesto nos permitió tener un panorama general de los principales trastornos a nivel de membrana de las anemias hemolíticas lográndose de esta manera el objetivo propuesto.

CITAS BIBLIOGRAFIA

- 1.- BAEZ VILLASENOR, José; "Hematología Clínica" México, D.F., Ed. Talleres Gráficos de la Nación, 2a. Edic. 1966, pág. 39 - 51
- 2.- BYRD S. et. al. "Hematología Clínica" México D.F. - Ed. Interamericana, S.A. de C.V. 1978 pág. 182-192.
- 3.- CROIZAT Y CREYSSEL MOREL, "Como Interpretar un exámen Hematológico", Barcelona España, Ed. Daimon Manuel Ta mayo 1964, pág. 74-75
- 4.- CHARLOTTE J. Avers. "Biología Celular", México, D.F. Ed. Interamericana S.A. de C.V. 1980, pág. 87-121
- 5.- DARNELL, Lodish Baltimore; "Molecular Cell Biology " U.S.A. Scientific American Books, 1986, pág. 569-615.
- 6.- GANONG F. William, "Fisiología Médica", México D.F. - Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1982, pág. 421-423.
- 7.- HILLMAN S. Robert, "Manual de Hematología," México D.F. Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1982, pág. 10-17
- 8.- JUNQUEIRA L, C. et. al. "Biología Celular" México D.F. Ed. La Prensa Médica Mexicana, 1980, pág. 83-91.
- 9.- LYNCH Mattewen J. "Métodos de Laboratorio" México, - D.F. Ed. Interamericana, S.A. de C.V. 1984 pág. 7-9

- 10.- LOWEY G. Ariel, et. al "Estructura y Función Celular" México, D.F., Ed. Continental, 3era. Edic. 1977 pág. 481-535
- 11.- PRANKERD T. A. et. al. "Clínica Hematológica", Barcelona España, Ed. Salvat Editores, S.A. 1976, pág. 12-13, 141-147
- 12.- RAPAFORT, Samuel I. "Introducción a la Hematología - Barcelona España, 1988. Ed. Salvat Editores S.A., 1988 pág. 89-112
- 13.- ROBERTIS, E.D.P. "Biología Celular" Buenos Aires Argentina, Ed. Ateneo, 1986, Lda. 89-112
- 14.- RIFKIND RICHARD A. et. al. "Hematología Clínica" México, D.F., Ed. Interamericana S.A. de C.V. 1983, 3era. Edic. pág. 73-75
- 15.- SANFORD, Tood; "Diagnóstico Clínico para el Laboratorio, Barcelona España, Ed. Salvat Editores, 1981 pág. 201-206
- 16.- TORTORA J. Gerad, "Principios de Anatomía y Fisiología", México, D.F., Ed. Harla, 1977, pág. 40-45
- 17.- WINTROBE, Maxwell Myer, "Hematología Clínica", México D.F., Ed. Interamericana, S.A de C.V. 1968, pág. 151
- 18.- WILLIAM J. "Hematología" Barcelona España, Ed. Salvat editores, S.A. 1975, Tomo I, pág. 386-397

- 19.- WOODLIF H.J. "Hematología Clínica", México, D.F.  
1961, Ed. El Manual Moderno, S.A. pág. 62-66