

INSTITUTO DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

## ***Ferroeritrocínética en la anemia por hematíes falciformes***

### ***Aspectos cuantitativos de la producción y destrucción globulares\****

Por los Dres.:

RENÉ CÁRDENAS,\*\* ERNESTO DE LA TORRE,\*\*\* JUAN FRÁNCUIZ,\*\*\*\*

JOSÉ CORRAL,<sup>4</sup>\*\*\*\* JUAN OLIVA,\*\*\*\*\*

MANUEL CARRAZANA\*\*\*\*\*

Cárdenas, R. et al. *Ferroeritrocínética en la anemia por hematíes falciformes. Aspectos cuantitativos de la producción y destrucción globulares*. *Rév. Cub. Med.* 13: 1, 1974.

Se estudian cinco casos de anemia por hematíes falciformes y uno con F-talasemia. Se determinan la tasa diaria de síntesis y destrucción hemoglobínica, incorporación globular y el movimiento plasmático de Fe utilizando este radioisótopo y el Cr. En todos los casos se encontró un rebote (hump) plasmático del radiohierro entre el primer y el quinto días lo cual se cree relacionado con eritropoyesis inefectiva. Dos casos con anemia por hematíes falciformes, mostraron un incremento de la relación síntesis/destrucción hemoglobínica, mientras en otros tres, este índice estuvo por debajo de 1; en ambos subgrupos no se halló correlación entre el valor del índice síntesis/destrucción y la máxima incorporación globular de Fe. Se comenta la validez técnica de los métodos empleados y se concluye que se necesitan estudios posteriores para aclarar estos aspectos.

Casi todos los trabajos publicados sobre estudios ferroeritrocínéticos en las anemias por hematíes falciformes (*sickle cell anemia*, S-S) coinciden en señalar el incremento de la actividad eritropoyética en estos casos, así como la inexistencia de eritropoyesis

inefectiva en ellos; no obstante, la mayoría de estos trabajos han basado su estudio radioisotópico en el sencillo método de Huff et al<sup>1</sup>, que ofrece datos inexactos de la síntesis diaria de hemoglobina<sup>2,4,10</sup>. Utilizando este mismo proceder, nosotros hemos encontrado la eritropoyesis evidentemente aumentada en una serie de doce casos de anemia S-S; aunque sólo dos pacientes mostraron datos atribuibles a eritropoyesis inefectiva, sin embargo, en seis casos con trastornos infecciosos, parasitarios o desnutritivos concurrentes se encontró una disminución moderada de la tasa de renovación globular del hierro y de la incorporación globular del <sup>51</sup>Fe<sup>5</sup>.

Un estudio más exacto del nivel cuantitativo de la eritropoyesis, exigiría el análisis de la curva de aclaramiento plasmático del radiohierro mediante un mo-

\* Trabajo realizado bajo el contrato de investigación 634/R1/RG del Organismo Internacional de Energía Atómica, Viena.

\*\* Jefa del departamento de medicina nuclear, Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

\*\*\* Director del Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*\*\*\* Lic. en física, departamento de medicina nuclear, Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

\*\*\*\*\* Jefe del laboratorio clínico del Hospital "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

\*\*\*\*\* Médico especialista del departamento de medicina nuclear, Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

\*\*\*\*\* Técnico del departamento de medicina nuclear, Instituto de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

delo como los planteados por Pollycove et al<sup>1</sup>, Najean et al<sup>1</sup>, Garby<sup>8</sup>, y Gevirtz et al<sup>11</sup>. Aunque estos modelos están estructurados de manera diferente, y la naturaleza de algunos de sus compartimientos no está bien precisada ni ubicada aún, sin embargo, el cálculo de la síntesis diaria de hemoglobina ofrece en ellos resultados similares.

La presencia de eritropoyesis inefectiva ha sido planteada en humanos normales y patológicos en base a algunos datos de laboratorio<sup>10</sup>:

- I Comparación entre la celularidad medular y la reticulocitosis en periferia.
- II Relación entre la urobilina o estercobilina fecal y la protoporfirina hemoglobínica.<sup>14</sup>
- III) Hallazgo de un "pico" temprano de urobilinógeno fecal marcado, después de la administración de glicina-<sup>15</sup>N.<sup>5,1,11</sup>
- IV) Hallazgo de un "pico" temprano en la espiración de <sup>14</sup>C después de la administración de glicina-<sup>14</sup>C.<sup>9</sup>
- V) Relación entre el recambio plasmático y la utilización globular de <sup>59</sup>Fe.<sup>1</sup>
- VI) Hallazgo de un "pico" temprano de retroalimentación de <sup>59</sup>Fe en la curva de aclaramiento plasmático de radiohierro<sup>22,23</sup>.
- VII) Relación entre la síntesis y la destrucción de glóbulos rojos o de hemoglobina, calculados mediante <sup>59</sup>Fe y <sup>51</sup>Cr.

Cualquiera de los métodos anteriores no permite, hasta ahora, la cuantificación de la eritropoyesis inefectiva.

El presente trabajo reporta el estudio de un grupo de niños portadores de anemia S-S en los que se realizó un estudio ferroeritrocínético para analizar los as-

pectos cuantitativos de la síntesis y destrucción globulares, en relación con los trastornos de la eritropoyesis en esta anemia.

#### MATERIAL Y METODO

*Material clínico:* Se estudiaron 5 niños portadores de anemias S-S y uno con anemia F-Talasemia; en todos ellos la investigación fue realizada fuera de crisis clínica, manteniéndose hematológicamente en equilibrio (*steady State*). El diagnóstico fue establecido por electroforesis de hemoglobina en gel de almidón.

En el cuadro I se presentan los datos clínicos del grupo, y en el cuadro II los datos hematológicos correspondientes.

*Método:* Se inyectan endovenosamente varios ml de plasma del paciente, previamente incubados con 20-30 UCi de citrato de <sup>59</sup>Fe, tomándose luego cinco muestras de sangre venosa durante las dos primeras horas y otras tres hasta las doce horas; posteriormente se toman muestras de sangre cada doce horas hasta el tercer día, diariamente primero y luego cada dos o tres días hasta completar tres semanas de estudio. Cada muestra de sangre es centrifugada, contándose por separado la actividad de plasma y glóbulos durante un tiempo suficiente para que el peso de su error estadístico sea menor del 3%; para estos conteos se utiliza un detector de "pozo" de INa(Tl) de 3" X 2". Para optimizar los conteos del <sup>59</sup>Fe se ajustan el nivel superior e inferior del analizador (p. h.a.) correspondiente, de manera que abarque los dos principales "picos" de emisión gamma de este isótopo; en este punto, el fondo (*background*) es de sólo 110 imp/min; y máxima la relación muestra/fondo.

El mareaje de los glóbulos rojos y el estudio de la sobrevivencia de los eritro-

CUADRO I							
DATOS CLINICOS EN 6 CASOS DE HEMOGLOBINOPATIAS							
Caso No.	Edad Años			Peso (kg)	Espleno- megalia	Hepato- megalia	
1	5	m	n	18,2	X	X	
2	9	m	n	24,5	X	X	(F-talasemia)
3	12	m	n	35,1	—	X	
4	12	f	n	34,4	X	X	
5	14	f	n	40,2	—	X	Neumonías a repetición
6	15	m	n	27,5	—	X	Escaso desarrollo ponderal. Neumonías repetidas

CUADRO II						
DATOS HEMATOLOGICOS EN 6 CASOS DE HEMOGLOBINOPATIAS						
Caso No.	Hg (g)	Hg-Fetal (%)	G.R. (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Ht (%)	Fe-Sérico (ug/100)	Reticulositos (%)
1	7,1	3,8	2,61	23	140	7,5
2	5,4	2,6	3,11	20	153	18,0
3	7,4	4,4	2,56	24	79	6,2
4	4,8	—	2,24	20	129	16,0
5	7,0	1,8	2,75	24	107	6,0
6	8,8	6,4	3,02	27	137	7,3

citados, que se comienza 3 días después que el de la ferrocirética, se realiza de acuerdo con *Mollison y Vcali*<sup>12</sup> y *Donohue et al*<sup>24</sup>. Los pulsos del  $^{59}\text{Fe}$  y del  $^{51}\text{Cr}$  son separados por medio de un sistema analizador de dos canales y dos esalímetros.<sup>25,26</sup>

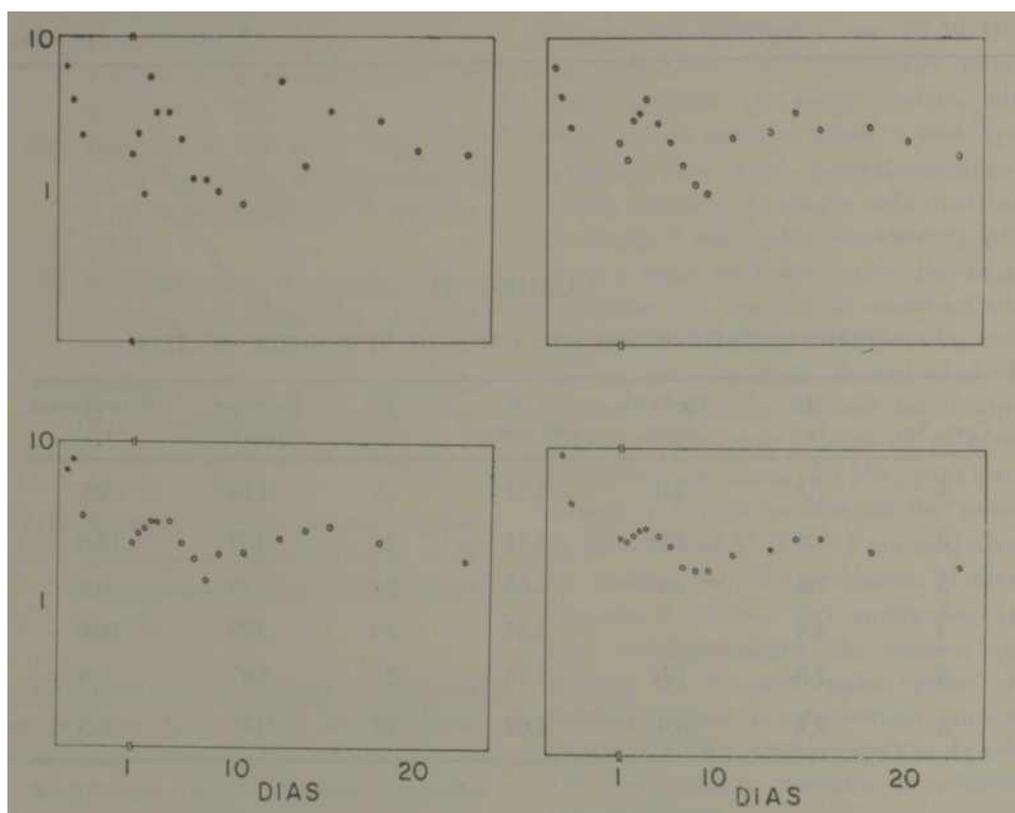
Desde el comienzo de la ferrocirética se realizan conteos externos sobre bazo, hígado y sacro, de acuerdo con métodos establecidos<sup>6</sup>, empleándose un detector de centelleo de INa (TI) de 3" X 2" con un colimador de ángulo ancho (*fiat fieldj* de 70 0, y, 80 0 V 170 mili de largo. Con estos conteos, se obtienen primero: datos correspondientes al  $^{59}\text{Fe}$ , y luego también al  $^{51}\text{Cr}$ ; los índices canal  $^{51}\text{Cr}/\text{cairal } ^{59}\text{Fe}$  en

cada órgano son determinados individualmente<sup>27</sup>. En cada medición se acumula suficiente número de pulsos para un error estadístico menor de 5%.

Con los datos primarios obtenidos se calculan: tasa de síntesis diaria de hemoglobina (TSHg) ; incorporación globular de hierro radiactivo ( $\text{IG}^{59}\text{Fe}$ ) ; sobrevida de glóbulos rojos (  $\text{TI}/2\text{-}^{51}\text{Cr}$  ) ; tasa de destrucción diaria de hemoglobina (TDHg) y movimiento de  $^{59}\text{Fe}$  y  $^{51}\text{Cr}$  sobre hígado, bazo y sacro.

#### 1) Cálculo de la tasa de síntesis diaria de hemoglobina (TSHg)

Este cálculo se realiza en base al aclaramiento plasmático de  $^{59}\text{Fe}$ . Los tres



1. —Floteo de los pinitos experimentales del  $^{59}\text{Fe}$  en plasma (a) y su alisamiento (smoothing) por el método de la Media Móvil, una vez (b), dos veces (c) y tres veces (d). Aunque los rebotes se atenúan, no llegan a desaparecer.

componentes exponenciales de cada curva fueron obtenidos de los datos en las primeras doce horas, ya que la recirculación precoz del trazador deforma la pendiente posterior de la curva; así, aunque los puntos de las primeras horas no sufren dispersión apreciable, sin embargo, a partir de las 24 horas es necesario utilizar procedimientos de suavizamiento, (smoothing) para eliminar la gran dispersión de los puntos (gráfico

1) . Este proceder permite identificar dos rebotes (*humps*) en cada caso; los puntos experimentales en la zona del primer rebote fueron obtenidos de tal manera, que la diferencia entre los puntos de las partes alta y baja de la curva es estadísticamente significativa ( $p = 0,05$  para los casos 3, 4, 5 y 6, y  $p = 0,15$  para los casos 1 y 2).

Para el cálculo de la TSHg se adoptó el modelo representado en el gráfico 2, y que ha sido analizado en un trabajo anterior<sup>9</sup>. Este modelo sigue los criterios:

- El compartimiento S es mayor que el M.
- La naturaleza del compartimiento S no es de hierro reserva, sino de hierro, dentro de un subsistema extravascular de transporte.
- El retorno del hierro de M a P es inapreciable.

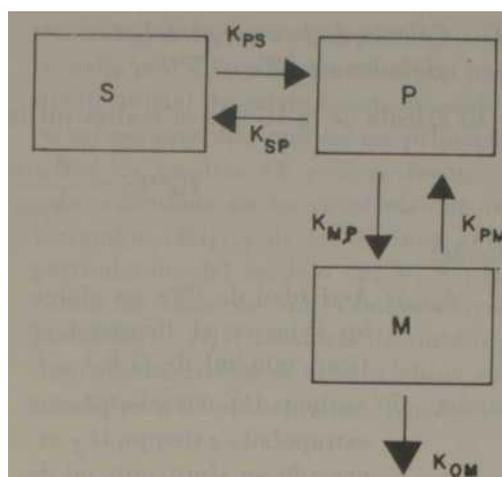


fig. 2.--Modelo ferrocioético de la depuración plasmática de Fe. Se presentan el compartimiento plasmático (P), el compartimiento de hierro de transporte extravascular (S) y el pre-hemínico (M). Las constantes de r cambio  $K_{ij}$  representan la fracción de elemento presente en j fluyendo desde éste a i.

Estos puntos han sido planteados en diversos trabajos sobre el tema<sup>8-8'11,28,29</sup>.

Las constantes de intercambio ( $K_{ij}$ ) entre los compartimientos del modelo, se determinan por un método analítico” a partir de los puntos experimentales del aclaramiento plasmático, y por un procedimiento manual debido al escaso número y la dispersión de los puntos entre las cuatro y doce horas. El procedimiento, sin embargo, está sujeto a un error tolerable en el cálculo de la TSHg.

La fórmula siguiente es empleada con ese propósito:

$$TSHg = \frac{P \times K_{mp} \times K_{om}}{K_{pm} + K_{om}} \times \frac{1}{3,47} \quad (1)$$

donde:

P: tamaño en mg de hierro del compartimiento plasmático.  
 $K_{ij}$ : constantes de intercambio desde el compartimiento j hacia

el compartimiento i, expresadas por ( $\text{día}^{-1}$ ).  
 3,47: mg de hierro que contiene 1 g de hemoglobina.

## II) Cálculo de la incorporación globular de $^{59}\text{Fe}$ ( $IG^{59}\text{Fe}$ )

El cálculo de la  $IG^{59}\text{Fe}$  se realiza utilizando la ecuación:

$$IG^{59}\text{Fe} = \frac{A_{gr(t)}}{A_{p(0)}} \times \frac{Ht}{100-Ht} \times (k) \quad (2)$$

donde:

$A_{gr(t)}$ : Actividad de  $^{59}\text{Fe}$  en glóbulos rojos en el tiempo  $t$  en (imp/min/ml de G.R.)

$A_{p(0)}$ : Actividad de  $^{59}\text{Fe}$  en plasma extrapolado a tiempo 0 y expresado en (imp/min/ml de plasma)

Ht: Hematócrito promedio durante el estudio.

k: Factor (pie define el valor (Vol. masa globular/Vol. masa

la anemia de hemáties falciformes es de 0,803.)

plasmática) y que para

## III | Cálculo de la sobrevivencia de los glóbulos rojos ( $TI/2-^{51}\text{Cr}$ ) y de la tasa de destrucción diaria de hemoglobina (TDHg)

La sobrevivencia globular ( $TI/2-^{51}\text{Cr}$ ) se extrae al tratar por mínimos cuadrados los puntos experimentales de la actividad de  $^{51}\text{Cr}$  en glóbulos rojos. La tasa de destrucción diaria de hemoglobina (TDHg) se determina mediante la ecuación:

$$TDHg = \frac{(Hg) \times (V.S.)}{MCL \times 100} \quad (3)$$

donde:

Hg: Hemoglobina sanguínea (g/100 ml.

V.S.: Volumen sanguíneo, calculado mediante  $^{59}\text{Fe}$  y  $^{51}\text{Cr}$ .

MCL: Vida media de los glóbulos rojos (Mean Cell Life) en cada caso. De acuerdo con *Donohue et al*<sup>4</sup>.

estándar de  $^{51}\text{Cr}$  y la actividad de glóbulos rojos a los 20 min. de la inyección de los eritrocitos marcados.

## VI Manejo de los datos sobre el movimiento de radiohierro en hígado, bazo y sacro.

Los datos concernientes a los conteos externos sobre estos órganos se tratan de acuerdo con *Pollyeove et al*.<sup>1</sup>

## IV) Cálculo del volumen de la masa plasmática y globular

Ambos volúmenes se calculan por el método de dilución isotópica. El volumen plasmático se determina mediante un estándar de  $^{59}\text{Fe}$  y la extrapolación a tiempo 0 de la curva de aclaramiento plasmático. El volumen de la masa globular se calcula empleando también un

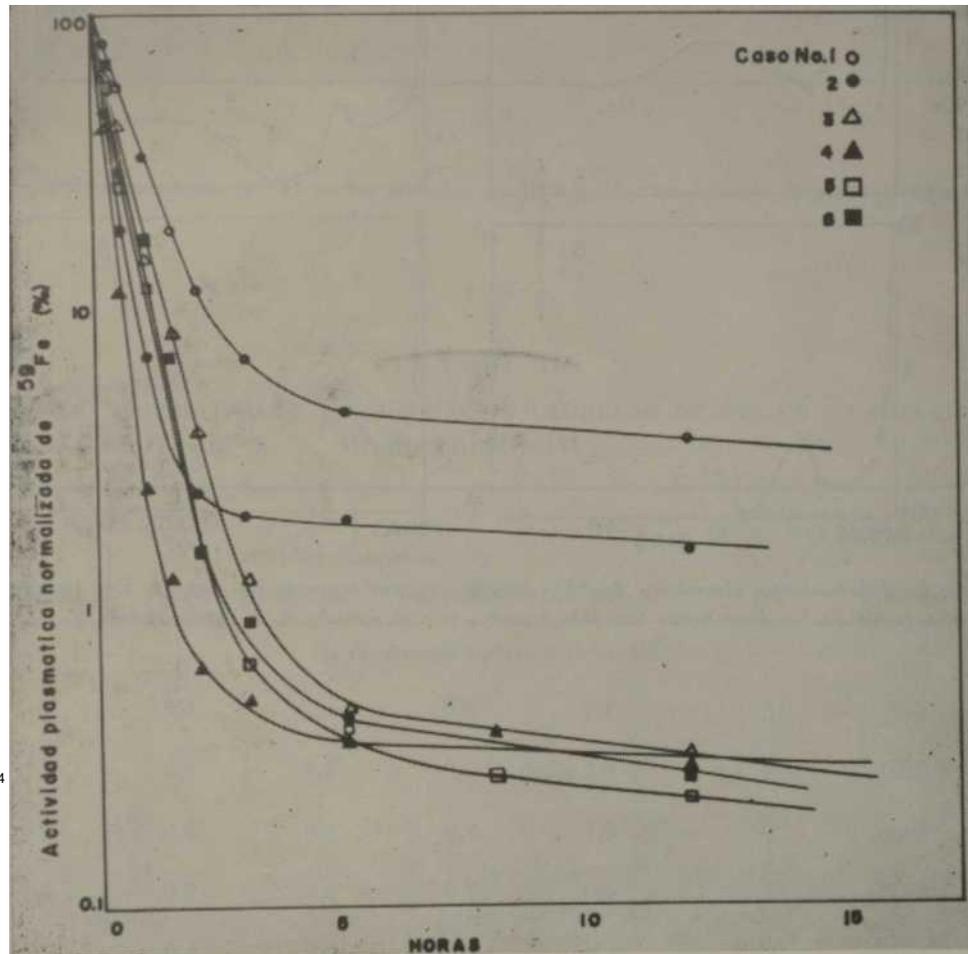
## RESULTADOS

En el grupo de niños estudiados (gráficos 3 y 4) se presentan los trazados de las curvas de aclaramiento plasmático de  $^{59}\text{Fe}$ . Puede apreciarse en cada caso la presencia por la reentrada de radiobierro en el compartimiento plasmático. La incorporación globular de  $^{59}\text{Fe}$  (gráfico 5) muestra diferencias para los seis ca-

sos, tanto en su máxima acumulación como en la rapidez de fijación del hierro radiactivo. El cuadro III presenta los niveles plasmáticos de  $^{59}\text{Fe}$  (expresados en tanto por ciento de la actividad inicial en tiempo 0), en el "pico" de ambos rebotes; y los de las 5 y 12 horas, después de la inyección del trazador; se incluyen también en este cuadro, los valores individuales de la incorporación globular del radiohierro. Mientras los casos 3, 4, 5 y 6 muestran un rebote bien definido, en los otros dos

pacientes éste se baila mal dibujado debido a una pendiente inicial de aclaramiento plasmático menos marcada que en los primeros.

En los cuadros IV y V se recoge el valor calculado de las constantes de intercambio ( $K_{ij}$ ) y de los distintos compartimientos del modelo (p, M, S), así como las tasas de intercambio correspondientes ( $J_{ij}$ ). Las tasas de síntesis y destrucción diarias de hemoglobina ¿on presentadas en el cuadro VI; aunque



R. C. M.  
 ENERO, FEBRERO, 1974

Fig. 3.—Aclaramiento plasmático de  $^{59}\text{Fe}$  durante las primeras 12 horas, a partir de las doce horas han sido tratados por el método de la Media Móvil.

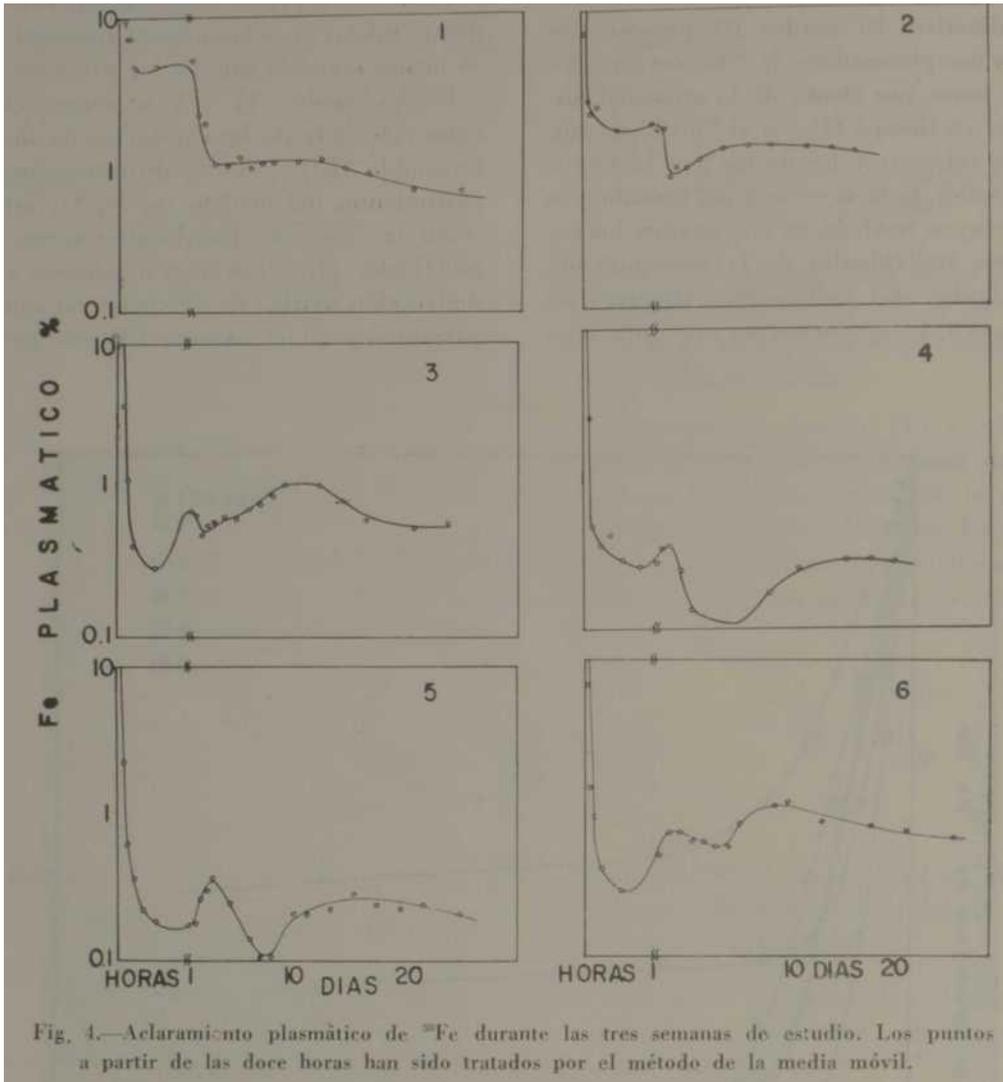


Fig. 4.—Aclaramiento plasmático de  $^{59}\text{Fe}$  durante las tres semanas de estudio. Los puntos a partir de las doce horas han sido tratados por el método de la media móvil.

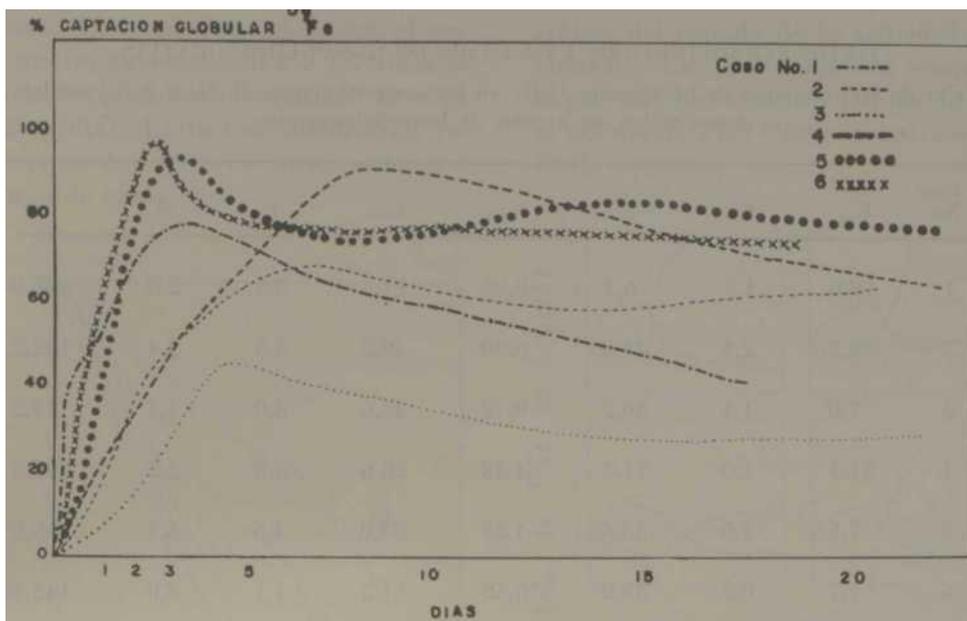


Fig. 5.—Incorporación de  $^{59}\text{Fe}$  en los glóbulos circulantes. El trazo ha sido realizado a mano

CUADRO III  
NIVELES PLASMATICOS E INCORPORACION GLOBULAR DE  $^{59}\text{Fe}$  EN 6 CASOS DE HEMOGLOBINOPATIAS

Caso No.	Actividad plasmática				Incorporación máxima de $^{59}\text{Fe}$ en glóbulos rojos	
	5-horas	12-horas	1er. Rebote	2do. Rebote	Día	Fración
	(% de actividad plasmática en $t_0$ )					
1	5,0	5,4	5,5	1,1	3	0,75
2	4,3	3,6	3,7	2,8	3	0,90
3	0,6	0,3	0,7	1,3	6	0,65
4	0,7	0,6	0,7	0,6	3	0,95
5	0,4	0,2	0,4	0,4	4	0,45
6	0,4	0,3	0,7	1,2	7	0,90

CUADRO IV

DATOS FERROCINETICOS EN 6 CASOS DE HEMOGLOBINOPATIAS

Valor de las constantes de intercambio ( $K_{ij}$ ) en los compartimientos P, M, y S del modelo ferrocinético, en 6 casos de hemoglobinopatias.

Caso No.	$K_{sp}$	$K_{ps}$	$K_{mp}$	$K_{pm}$	$K_{sm}$	P	M	S
1	18,0	1,5	6,4	0,02	11,3	3,5	2,0	43,0
2	48,2	2,2	24,2	6,00	49,2	5,5	2,4	122,2
3	7,0	1,4	36,2	0,72	28,6	3,0	3,7	15,2
4	34,3	1,0	71,3	4,58	28,6	5,5	2,2	197,0
5	7,5	1,0	33,6	1,39	24,0	4,6	6,1	35,8
6	7,7	0,2	35,0	0,50	17,5	4,1	8,0	143,1

$K_{ij}$ : Expresados en  $(\text{días})^{-1}$

P, M y S: Expresados en mg

CUADRO V

VALOR DE LAS TASAS DE INTERCAMBIO ( $J_{ij}$ ) ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS DEL MODELO FERROCINETICO EN 6 CASOS DE HEMOGLOBINOPATIAS

Caso No.	$J_{sp}$	$J_{mp}$	$J_{pm}$	$J_{sm}$
1	62,8	22,3	0,04	22,2
2	263,8	132,5	14,41	117,8
3	19,1	109,2	2,68	106,5
4	188,9	392,6	54,25	382,2
5	34,3	154,2	8,43	145,7
6	31,5	143,7	3,98	139,6

$J_{ij}$ : Expresado en mg/días

(además:  $J_{sp} = J_{ps}$ )

CUADRO VI

TASAS DE SINTESIS Y DESTRUCCION DE HEMOGLOBINA EN 6 CASOS DE HEMOGLOBINOPATIAS

Caso No.	TSHg (1)	TDHg (2)	(1)/(2)
	g/día	g/día	
1	6,5	44,3	0,14
2	34,3	26,8	1,27
3	31,0	59,4	0,52
4	98,4	45,5	2,16
5	42,3	25,1	1,68
6	40,6	64,6	0,62

los casos 1 y 4 presentaron valores extremos de síntesis hemoglobínica, el resto mostró aumentos entre 5 y 7 veces lo normal (considerando normal la cifra 6,25 g/día). La tasa de destrucción varió entre 4 y 10 veces lo normal en el grupo de casos.

El gráfico 6, muestra la representación gráfica del trazado de la actividad globular de  $^{51}\text{Cr}$ ; cada curva está compuesta por sólo una exponencial, por lo que el cálculo de  $T_{1/2}^{51}\text{Cr}$  es relativamente fácil.

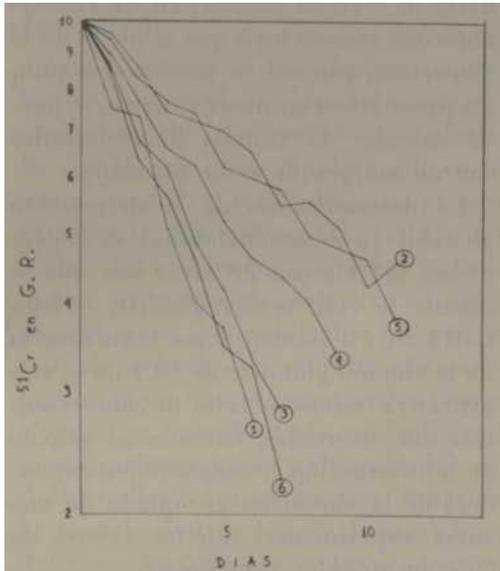


Fig. 6.—Actividad de  $^{51}\text{Cr}$  en glóbulos circulantes, uniendo cada punto experimental. Dentro de cada círculo, el número del caso correspondiente.

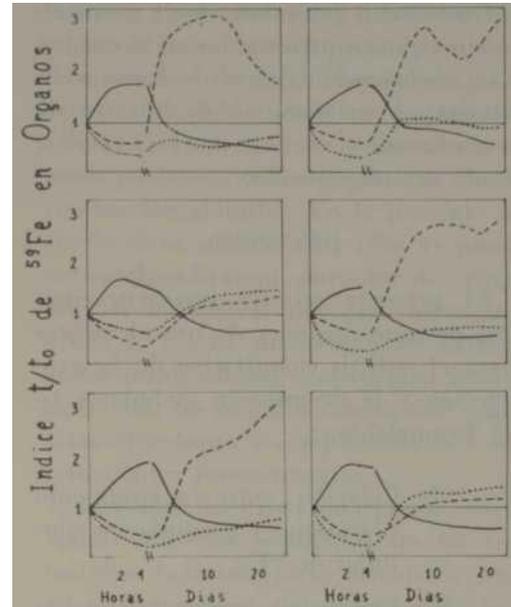


Fig. 7.—Movimiento de  $^{59}\text{Fe}$  sobre bazo (—), hígado (....) y Sacro (—) durante las tres semanas de estudio.

**CUADRO VII**  
OTROS DATOS RELEVANTES EN EL ESTUDIO RADIOISOTOPICO EN 6 CASOS DE HEMOGLOBINOPATIAS

Caso No.	V.M.G. ml/kg	V.M.P. ml/kg	$T_{1/2}^{51}\text{Cr}$ días	TRPH (mg/kg/d)	TRGH (mg/kg/d)
1	33,2	138,4	3,2	5,04	3,78
2	37,4	149,0	9,0	12,60	11,34
3	27,7	109,2	3,8	3,18	2,06
4	30,5	125,6	5,6	13,45	12,77
5	27,2	107,3	8,5	6,36	2,86
6	32,9	110,8	3,4	6,30	5,67

TRPH: Tasa de renovación plasmática de hierro <sup>(1)</sup>

TRGH: Tasa de renovación globular de hierro <sup>(1)</sup>

El movimiento de  $^{69}\text{Fe}$  sobre los órganos implicados en el metabolismo del hierro, señala la existencia de franca actividad hemolítica en el bazo en los casos 1, 2, 4, y 5, mientras los dos restantes presentan alguna hemólisis en el hígado (gráfico 7).

Otros datos relevantes; de la ferroeritrocínica son presentados en el cuadro VII, incluyendo la tasa de renovación plasmática y globular de hierro, de acuerdo con el método de *Huff* et al' a modo de comparación.

#### DISCUSION

El presente estudio ferroeritrocínico permite disponer de tres elementos para el análisis cuantitativo de la producción y la destrucción globulares (o de hemoglobina):

- I) Relación entre aclaramiento plasmático y acumulación globular de  $^{59}\text{Fe}$ .
- II) Presencia y semicuantificación de un rebote precoz del trazador radiactivo en el plasma, que se presenta antes del 5to. día de la investigación.
- III) Relación entre la síntesis y la destrucción de hemoglobina.

La máxima acumulación del  $^{59}\text{Fe}$  en los glóbulos circulantes, generalmente es tomado como un indicador de la efectividad de la eritropoyesis<sup>4,10,21</sup>; sin embargo este dato suele mostrarse poco útil cuando su valor está en el límite inferior normal. Por otra parte, no está claro el significado del tiempo que tarda en alcanzarse esta máxima captación globular del trazador.

Si bien el rebote precoz de radiohierro en el compartimiento plasmático puede determinarse con un margen de error tolerable, procediendo a un largo conteo de

las muestras, su cuantificación requeriría la formulación de un modelo apropiado de la ferrocinética que incluyera los mecanismos de reingreso del hierro en el plasma.

El error en el cálculo de la síntesis de hemoglobina, depende sobre todo del error del tratamiento analítico de los datos de  $^{51}\text{Fe}$  en plasma; en un trabajo anterior<sup>9</sup> se concluyó que a pesar de la dispersión que sufren los últimos puntos plasmáticos en nuestros casos, se puede calcular la síntesis hemoglobínica con un margen de error tolerable.

La determinación de la destrucción globular (o de hemoglobina) es dependiente del margen de error con que se calcula la vida media globular (Mean Cell Life), si se acepta que la influencia de la elución globular de  $^{51}\text{Cr}$  no es significativa cuando se trata de sobrevivencias muy acortada?, entonces el cálculo de la destrucción hemoglobínica dependerá de la obtención apropiada de una curva experimental con los valores de  $^{51}\text{Cr}$  en glóbulos (gráfico 6).

Hemos adoptado el criterio en este trabajo, de que el valor de la relación  $\text{TSHg}/\text{TDHg}$  debe ser de  $1 \pm .1$  cuando existe un balance de la eritropoyesis y la hemocateresis. Un índice elevado señalaría una posible síntesis elevada de hemoglobina que luego no se hace totalmente efectiva; un índice bajo indicaría una insuficiencia de la eritropoyesis para compensar la demanda periférica por hemólisis.

En la presente serie de casos, el No. 2 presentó una anemia F-talasémica, siendo incluido en el estudio con fines de

comparación. Aunque presenta una relación TSHg/TDHg de 1,27, sin embargo, muestra una  $IG^{r.0}Fe$  de 90% a los tres días, lo que hace este caso poco útil para el fitr propuesto.

De los cinco casos con anemia S-S (los de ellos (casos 4 y 5) tienen una relación síntesis/destrucción hemoglobínica con predominio de la síntesis, sobre todo el caso 4 (cuadro VI) ; ambos tienen las cifras mayores de  $Tl/2\text{-}^{51}Cr$  dentro del grupo S-S lo que tiende a producir valores bajos de TDHg. Estos dos casos muestran actividad hemolítica en bazo (gráfico 7) a pesar de que sólo uno tiene esp leñomegalia. Si bien el índice TSHg/TDHg es alto en los dos casos, señala la existencia de eritropoyesis inefectiva. No existe, por otro lado, correlación entre ello y la incorporación globular máxima de  $^{59}Fe$ , rápida y alta en el mismo caso 4; y tardía baja en el otro (gráfico 5). Sin embargo, la validez del índice síntesis/destrucción como indicador de eritropoyesis inefectiva en estos casos, parece ser inobjetable, ya que se trata de enfermos en equilibrio hemato- lóg'co, en los que el hematócrito, hemoglobina y reticulocitosis no sufrieron modificaciones antes y después del estudio radioi olópico; en esta situación la tasa de destrucción de hemoglobina debe ser equivalente a la producción efectiva (eritropoyesis efectiva) de hemoglobina.

La relación TSHg/TDHg en los otros tres casos (1,3,6), también en equilibrio hematológico, fue menor que 1, lo que puede significar la existencia en ellos de insuficiencia medular relativa; estos pacientes tenían sobrevivencia globular muy acortada, con actividad hemolítica en el hígado, en dos de ellos, presentando las tasas de destrucción hemoglobínica más altas dentro del grupo. Por otra parte, dos de estos tres casos también tienen las cifras más bajas de síntesis de la serie. La fijación globular del radiohierro muestra eritropoyesis eficiente en los casos 1 y 6, no

así en el caso 3.

Por otra parte, el rebote precoz de  $^{59}Fe$  en plasma, es en ellos más relevante que en los casos 4 y 5 (gráfico 4 y cuadro III), lo que es contradictorio también si se piensa que el rebote y su altura podrían representar la importancia de la eritropoyesis inefectiva.

Los resultados presentados y discutidos indicarían:

*Primero:* Aunque la mayoría de los reportes sobre anemia S-S indican que en estos casos la eritropoyesis es efectiva, muchos de los mismos trabajos y otros (3-5,10,30), señalan la relativa frecuencia con que se encuentran en estos pacientes déficits relativos de la producción globular. En la presente serie de casos, uno de ellos (No. 5) puede ser catalogado como portador de eritro- poyesis inefectiva, mientras otros tres (Nos. 1, 3 y 6) mantenían un balance desfavorable síntesis/destrucción hemoglobínica; no se halló correlación entre estas situaciones y complicaciones o enfermedades intercurrentes.

*Segundo:* No existe una buena correlación entre los resultados de los tres métodos radioisotópicos discutidos aquí como indicadores de eritropoyesis inefectiva en la anemia S-S. No sucede lo mismo en el caso de insuficiencia medular relativa. Los dos casos con balance síntesis/destrucción elevado, sin embargo, muestran valores contradictorios de la incorporación globular de  $^{39}Fe$  (casos 4 y 5). Por otra parte, en dos pacientes (Nos. 1 y 3) el balance negativo concuerda bien con valores relativamente poco aumentados de la tasa de renovación plasmática y globular de  $^{59}Fe$  (cuadro VII), siendo precisamente estos niños los que tenían las más bajas cifras de sobrevivencia globular.

*Tercero;* La falta de equilibrio síntesis/destrucción, en todos los casos del grupo, sugería en ellos, un trastorno del balance de la eritrocínética. Sin embargo, los tres parámetros radioisotópicos

empleados, tienen objeciones de orden técnico, siendo necesario además un análisis crítico del verdadero significado fisiopatológico de cada uno de estos parámetros; teóricamente la relación TSHg/TDHg parece tener validez técnica y su significado ser más claro en relación a la eritropoyesis ineficaz y, la insuficiencia medular relativa, si bien necesita estar sustentado en un verdadero equilibrio hematológico del paciente.

*Cuarto:* El rebote precoz plasmático de  $^{59}\text{Fe}$  estuvo presente en todos los casos, sin aparente relación con el valor del índice TSHg TDHg. Como dato que expresa la eritropoyesis inefectiva, este rebote requiere para su explotación cuantitativa, obtener los puntos experimentales con gran confiabilidad estadística y formular un modelo apropiado de la cinética del hierro que posibilite su tratamiento por simulación digital en una computadora.

*Quinto:* El amplio rango que muestra la

incorporación globular de  $^{59}\text{Fe}$  en esta serie, tanto en su valor máximo como en el tiempo en que éste se alcanza, permite suponer que este parámetro está relacionado con retrasos en la maduración y proliferación eritroblástica, o con una capacidad alterada de aprovechamiento del hierro por la célula en maduración, lo que necesita estudios ulteriores.

*Sexto:* Por último, este pequeño grupo de casos de anemia S-S indicaría que en el balance síntesis/destrucción hemoglobínica tiende a haber desequilibrios en ambos sentidos; la destrucción más acelerada de hematíes en los casos con actividad hemolítica en hígado podría tener algún significado, mientras que la síntesis hemoglobínica relativamente poco aumentada, en algunos casos, no puede ser relacionada aquí con ningún factor clínico o hematológico. Son necesarios estudios posteriores que precisen estos aspectos.

#### SUMMARY

Carderías, K. et al. *Ferro-erythrokinetics in sickle-cell anemia. Quantitative aspects of the red-cell production and destruction.* Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

Five cases with sickle-cell anemia (SCA) and one with F-talasemia were studied. The daily hemoglobin synthesis and destruction rate, and the globular uptake and plasma movement of  $^{59}\text{Fe}$  using simultaneously this radioisotope and  $^{51}\text{Cr}$  are determined. A radioactive rebound ("liump") was found in all the cases between the first and fifth days, which is assumed to be related with ineffective erythropoiesis. Two cases with SCA showed an increase of the hemoglobin synthesis/destruction ratio, while in three others this ratio was under 1; in both subgroups there was no correlation between this value and the maximum  $^{59}\text{Fe}$  globular uptake. The technical validity of the employed methods is commented and it is concluded that further studies are needed for clarifying the erythropoietic response to SCA.

#### RESUME

Cárdenas, R. et al. *Ferroarritrocínétique dans l'anémie produite par des hémathies falciformes Aspects cuantitatives de la production et destruction globulaire.* Rev. Cub. Med. 13: 1, 1974.

Les auteurs étudient cinq cas d'anémie, produite par des hémathies falciformes et un cas de F-talassémie. Ils déterminent le taux quotidienne de synthèse et la destruction hémoglobinique, l'incorporation globulaire et le mouvement plasmatique de  $^{59}\text{Fe}$ , avec l'utilisation de cet isotope et le  $^{51}\text{Cr}$ . Dans tous les cas ils ont trouvé un rebond plasmatique du radium ferrique, entre le 1er et 5ème jour, peut être en rapport avec l'érythropoïèse inefficace. Deux cas avec anémie produite par des hémathies falciformes, ont montré un accroissement dans la relation de synthèse et la destruction hémoglobinique, trois ont eu un indice inférieur à 1. Dans aucun groupe on n'a trouvé relation entre cet indice et l'incorporation globulaire de  $^{59}\text{Fe}$  maximale. On conclut qu'il est nécessaire de faire des études postérieures pour approfondir dans ces aspects.

## FE3KME

KappeHac P., H pp. \$e ppoapHTpoiuiHeTinca npr aHetara cepnoBimHux mieTOK. Ka'qecTBeHHHe acneKTH npoH3BojicTBA *a ymmTOxeim* kpobhhx KjieTOK. Hev. Cub. Med. 13: 1, 197^.

ИпоBOflirrcfl ii3y^eHie 5 cjiy'iaeB aHeMHii, BH3BaHHo2 cepnoBiiEHMH KneTKaMii h ojmoro cjiy^aa S-TajiacemiH. OnpeflejiHeTCH ejxeffHeBHHñ noKa3aTejiB cüHTe- 3a ii yHOTTOseHiiH reMopjiioTiima, npiicoefliiHemia kpobhhx KjieTOK *a* njia3Ma- TiraecKoro pBmeHiiH 59fe, c npjnaeHeHieM sToro pa,mi0ii30T0na h 51cr« Bo Bcex cjiyqaHx OTMethjioeb oTTajncHBAHie njia3Mu pajmo-sejie3a Meagy nepBHM H IIHTHM JIHeM, ^TO paCCM3TpiIBa6TCH B CBH3Í C HesMeKTHBHMM 3piITp0II0330M.

ÍBa c-ny^aa cepnoBiiHOKjieTOHHOM reMOJniTiraecKOñ aaeMHH noKa3ajui pocT co-OTHOBieHiiH CHHTe3/yHpaT0SeHHe KPOBHHHX KJI6TOK, a B ñipyriX TpeX CJljqraHX **stot noKa3aTejiB HaxojuuicH HHe I. B oTioiix cjiynaX He yet3hobhjiocb chh- 3H Mescjiy EejuriiHofi noKa3aTejpa chht63a/yHiiHTOHeHii h MaKCHManBHMM npr- COefHHeHieM KPOBHHHX KjieTOK 59f.\*** ИпiiBO,HTCH KOMTBeHTapHH O JieHTBeHHOC- TH npmieHeHHX MeTOflOB H b 3aKJimeHne bkck33Hbaetch MHeMie o Heoóxojm- mocth BajiBneflmax HccJiejiioBaHHñ, HanpaBjieHHe Ha pa3i.HCHeHne stiix Bonpo- COB.

## BIBLIOGRAFIA

- Hufb, R.L. et al. Plasma and red cell iron turnover in normal subject and in patients having various liematopoietic di- sorders. J. Clin. Invest. 29: 104, 1950.
- Erlanson, M.E. et al. Studies on congenital haemolytic syndromes. III. Rales of destruction and production of erythrooytes in Sickle-cell anaemia. Pediatrics. 25: 629, 1960.
- McCurdy, P.H. Erythrokinetics in abnor- mal hemoglobin syndromes. Blood. 20: 686, 1962.
- Molamos, B. et al. D. Siinultaneous ra- dioactive tracers studies of erythropoiesis and red-cell destruction in Sickle-cejl di- sease and Sickle-cell haemoglobin/Thalas- saemia. Brit. J. Haemat. 9: 487, 1963.
- Cárdenas, R. et al. Erythrokinetics in Si- ckle- celí anaemia. Nuclear-Medizin (Stut- tgart), in press, 1972.
- Pollycove, M. Mortimer, R. The quanti- tative determination of individual iron kinetics and hemoglobin formation in human sujeets. J. Clin. Invest. 40, 753, 1961.
- Najeau, G. et al. Technique d étude de l'érythropoiesé á l'aide du fer radioactif. Revtie fr. Etud. clin. biol. 10: 321, 1965.
- Carby, L. et al. A ferro-erythrokinetic model and its properties. Acta physiol. scand. Suppl. 216: 1963.
- Fránquiz, J. et al. Aclaramiento plasmático de <sup>51</sup>Fe. Comparación entre las soluciones de un modelo por el método analítico y por simulación digital «en casos de anemia hemolítica. Rev. Cub. Med. (en prensa) 1972.
- Haurani, F.J., Tocantins, L.M. Ineffective Erythropoiesis. Am. J. Med. 31: 519, 1961.
- Cervirtz, N. et al. Studies in iron kinetics. III. Formulation of the models of iron metabolism. J. Mount Sinai Hosp. 32: 323, 1965.
- Mollison, P.L. Veall, N. Tire use of the isotope <sup>51</sup>Cr as a label for red cells. Brit. J. Haemat. 162 1956.
- Cárdenas, C. et al. Estudio de la eritrociti- nética mediante el empleo simultáneo del 59Fe y <sup>51</sup>Cr. Rev. Cub. Med. 9: 103, 1970.
- Watson, C.J. The continuing challenge of hemoglo- bin and bile pigments metabolism. A mi. Int. Med. 63: 931, 1965.
- London, I.M. et al. On the origin of Bile Pigment in normal man. J. Biol. Chem. 184: 351, 1950.
- Bessis, M. et al. Rúle possible de l'Hemo- globine accompagnant le Noyau des Ery- throblastes dans l'origine de la Stercobili- ne éliminée precoement. Comp. rend. Acad. Sci. (Paris) 252: 2300, 1961.
- Israels, L.G. et al. Shunt bilirubin. evi- dence for two coinponents. Brit. J. Haemat. 9: 50, 1963.
- Robinson, S. et al. Sites and kinetics of bile pigment formation in the rat. J. Lab. Clin. Med. 66: 1014, 1965.
- Barret, P. et al. The association of the Urobilin "Early Peak" and Erythropoiesis in Man. J. Clin. Invest. 45: 1657, 1966.
- Landaw, S.A. Winchell, H.S. Endogenous production of 14CO; and in-vivo technique for the study of heme catabolism. J. Nuci. Med. 7 : 696, 1966.
- Finch, G.A. Some quantitative aspects of erythropoiesis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 77: 410, 1959.
- Gevirtz, N. et al. D. Studies of plasma Fe<sup>59</sup> Dissapearence. A manifestation of Ineffective erythropoiesis and of Hemoly- sis. Blood, 25: 976, 1965.
- Gevirtz et al. Studies of plasma <sup>59</sup>Fe dis- sapearence. A manifestalion of ineffective erythropoiesis sand of hemolysis. J. Clin. Invest. 40: 1. 1967.

24. *Donahue, J.*, et al. The use of chromium as a red cell tag. *Brit. J. Haemat.*, 1: 249, 1955.
25. — *Mitchell, T.* et al. *Amer. J. Clin. Pathol.* 28: 461, 1957.
26. — *Einstein, I.A.* *Blood*. 14: 950, 1959.
27. — *Crook, A. Szur, L.* *Brit. J. Radiol.* 33: 447, 1960.
28. — *Najeau, G.* et al. Metabolisme du fer. Données générales sur la cinétique du radiofer chez l'homme. *Proceed. of Symp.* I. A.E.A. on "Dynamic studies with radioisotopes in Medicine", pág. 467, 1970.
29. — *Vuille, J.* Computer simulation of ferrokinetic models. *Acta Physiol. scand.* 65, Suppl. 253, 1965.
30. — *Charney, Miller, G.* Reticulocytopenia in Sickle-cell disease. *Am. J. Dis. Child.* 107: 450, 1964.