



Barcelona i Catalunya en el llenguatge hematològic

Els epònims

En medicina, sovint el concepte de normalitat en absència de malaltia s'associa merament a un criteri estadístic. Una determinada característica fisiològica prevalent en una població pot ser pràcticament inexistent en una altra i, aleshores, segons qui ho planteja, el tret pot ser «normal» o una «variant». En els darrers anys, la disponibilitat de tècniques de laboratori més precises i l'omnipotent biologia molecular ha permès avançar notablement en el diagnòstic de les malalties i la detecció de variants de la «normalitat». Aquestes darreres poden donar manifestacions patològiques mínimes o ser troballes accidentals de programes de cribratge. Tot plegat porta de vegades a plantejar la significació clínica d'algunes d'elles pel risc d'arribar al conegut adagi de «no hi ha persones sanes sinó pacients mal diagnosticats».

En hematologia, les característiques de les molècules que participen en les funcions cel·lulars de les sèries sanguínies fan encara més fàcil l'aparició de variants, amb o sense alteracions clíniques, en alguns grups de població. L'hemoglobina, la protrombina o els factors de la coagulació, per exemple, poden tenir múltiples variants que poden ser una amenaça per al pacient o simplement una troballa accidental. Els hematòlegs han realitzat un notable esforç en els darrers cinquanta anys per identificar aquelles situacions que poden explicar una malaltia o el risc de patir manifestacions clíniques específiques. Contràriament a altres àmbits de la medicina, aquí la tradició és donar el nom de la ciutat o del territori –és a dir, el topònim– on es va trobar la variant per identificar-la en el futur. A Catalunya, hi ha diversos exemples de les variants esmentades que han rebut el seu nom o el de la ciutat

de Barcelona. El present article revisa els casos que hem identificat fins ara i que es resumeixen a la Taula 1.

Les hemoglobines Barcelona i F-Catalonia

L'any 1966 es van descriure les primeres variants d'hemoglobines (Hb) humanes associades a situacions de policitemia hereditària, l'Hb Chesapeake i l'Hb J-Bangkok.¹ Aquestes troballes van estimular la recerca i en els anys següents es van identificar nombroses variants d'Hb en diversos països. En general, posseïen una afinitat més elevada per l'oxigen, fet que disminuïa la seva alliberació tissular amb l'aparició d'una hipòxia i la poliglobúlia reactiva resultant.

L'hemoglobina Barcelona

Mentre treballava a París, Aguilar i Bascompte, aleshores membre del Laboratori Central d'Hematologia de l'Hospital Clínic de Barcelona, va contribuir a identificar una variant d'Hb en una família espanyola amb policitemia lleu² (Figura 1). Aquesta nova Hb es caracteritzava per una alteració de la cadena β amb la supressió del pont salí que s'estableix de forma intracatenària entre el grup carboxil de l'aspartat en posició 94 (Asp b 94) i el grup imidazòlic de la histidina en posició 146 (His b 146). La conseqüència d'aquesta disrupció estructural era l'augment de l'afinitat per l'oxigen i una reducció de l'efecte Bohr. En l'article, els autors assenyalaven «we propose the name of Hb Barcelona for this variant which has not been previously described».² L'Hb Barcelona fou la primera en què es va descriure una afectació on l'aspartat s'havia substituït per la histidina a la posició 94 de la cadena β .^{3,4}

Taula 1. Barcelona i Catalunya en els epònims hematològics.

Epònim	Característiques moleculars	Primera publicació
Antitrombina III Barcelona	Manca d'afinitat per l'heparina	Grau et al. (1988) ¹⁷
Antitrombina III Barcelona 2	Substitució d'arginina per cisteïna a la posició 47	Fontcuberta et al. (1988) ¹⁹
Fibrinogen Barcelona I	Disfibrinogenèmia amb alliberació anormal de fibrinopèptid A i productes de degradació del fibrinogen	Vila et al. (1987) ¹²
Fibrinogen Barcelona II	Substitució d'arginina per histidina a la posició 16	Borrell et al. (1990) ⁹
Hemoglobina Barcelona	Substitució d'aspàrtic per histidina a la posició 94 de la cadena β	Aguilar et al. (1981) ²
Hemoglobina F-Catalonia	Substitució de triptòfan per arginina a la posició 15 de la cadena γ	Plaseska et al. (1990) ⁵
Protrombina Barcelona	Substitució d'arginina per cisteïna a la posició 273	Josso et al. (1971) ⁷

L'hemoglobina F-Catalonia

L'any 1990, Font i Contreras, de l'Hospital Verge de la Cinta de Tortosa, i Baiget, de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, van identificar una nova Hb en dos pacients que participaven en un programa de detecció d'hemoglobinopaties^{5,6} (Figura 2). L'anàlisi de dues mostres va mostrar unes alteracions de comportament electroforètic, que les situaven en una mobilitat intermèdia entre l'HbS i l'HbC, amb unes característiques que feien pensar en una hemoglobina F. Els autors van sospitar una possible alteració de la cadena gamma de la globina. L'anàlisi pos-

terior de les globines, realitzada al Medical College of Georgia, als EUA, va mostrar la substitució a la posició 15 de l'aminoàcid triptòfan per arginina a la cadena γ . Els autors assenyalaven que «la nueva variante de hemoglobina fetal ha sido denominada F-Catalonia, por el lugar geográfico donde se ha producido el hallazgo».⁶

La protrombina Barcelona

El descobriment d'aquesta variant prové de l'observació que va fer Monasterio de Sánchez, que treballava aleshores a l'actual Hospital Vall

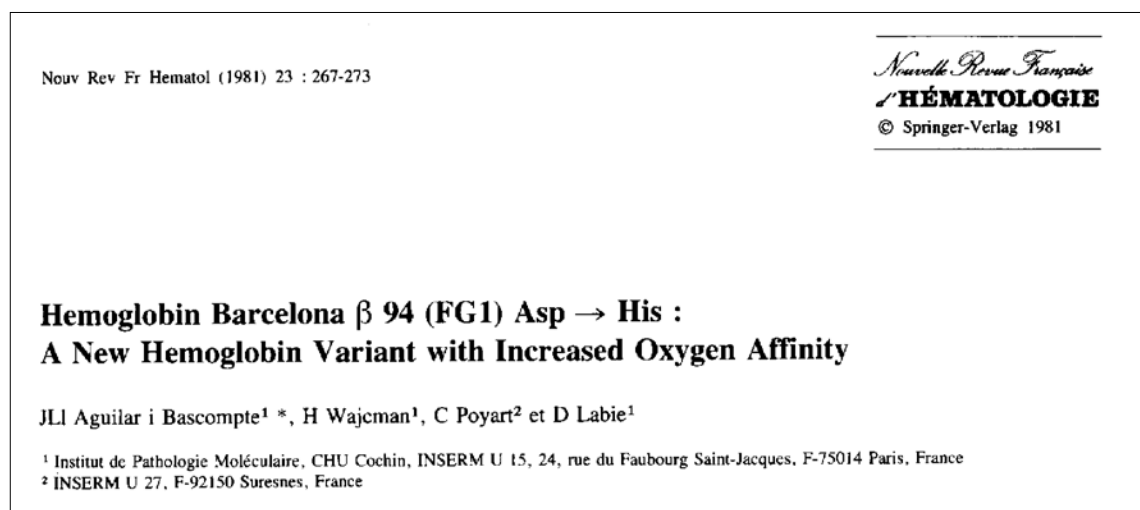


Figura 1. Article on es descriu l'hemoglobina Barcelona per primera vegada.²

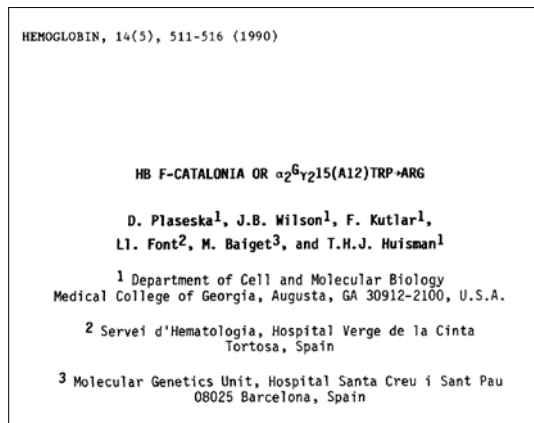


Figura 2. Article on es descriu l'hemoglobina F Catalonia per primera vegada.⁵

d'Hebron, en una família de Barcelona en la qual quatre dels seus vuit fills tenien des de petits una síndrome hemorràgica que s'assemblava a una hemofília lleu⁷ (Figura 3). Els estudis realitzats al Centre National de Transfusion Sanguine de París mostraren, entre d'altres anomalies, una activitat de protrombina molt baixa, la presència de valors normals de protrombina en els estudis immunohistoquímics i una capacitat baixa de la protrombina en generar trombina amb una lentitud extrema en la conversió d'una en l'altra (6 h davant dels 15 min dels controls). La conclusió fou que la protrombina dels afectats era una molècula anormal, que va rebre el nom de protrombina Barcelona:⁷ «The hypothesis that best fits with these data postulates the existence in these patients of an abnormal prothrombin molecule: prothrombin Barcelona». Més tard es va determinar que l'alteració molecular era la substitució de la cisteïna per l'arginina al residu 273.⁸

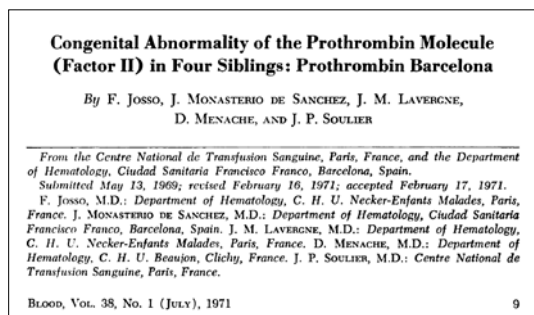


Figura 3. Article on es descriu la protrombina Barcelona per primera vegada.⁷

Els fibrinògens Barcelona I i II

Les disfibrinogèemies congènites donen lloc a la síntesi de fibrinogen anormal amb conseqüències en les seves propietats funcionals. Apareixen alteracions de l'hemostàsia per la formació de molècules anormals de fibrina que es manifesten com una anormalitat en l'alliberació de pèptids i/o de la polimerització de monòmers de fibrina.⁹ Generalment són degudes a la substitució d'alguns dels aminoàcids, fet que comporta les alteracions descrites.

El fibrinogen Barcelona I

L'any 1986, Virtudes Vila, Edelmiro Regañón i Justo Aznar, de l'Hospital La Fe de València, i Gema Navarro i Manuel Salas, de l'Hospital de l'Esperança de Barcelona, van comunicar en un congrés el cas d'una pacient amb disfibrinogèmia congènita que havien observat a Barcelona.^{10,11} L'any següent van publicar amb detall la informació¹² (Figura 4). Es tractava d'una observació en una dona de 28 anys sense antecedents d'episodis hemorràgics o trombòtics que va tenir una greu hemorràgia intraabdominal després d'una cesària per amenaça d'avortament, que va obligar a una histerectomia. Els estudis de coagulació mostraren una profunda alteració però amb factors de la coagulació i plaquetes normals. No obstant això, es va trobar l'absència de fibrinogen pel mètode de gelació, encara que els valors eren normals per la tècnica de precipitació en calent i l'SDS-PAGE. El seu defecte estructural estava caracteritzat per una prolongació de l'índex de gelació, l'alliberació anormal de fibrino-

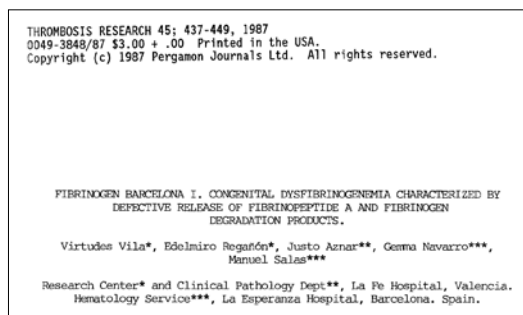


Figura 4. Article on es descriu el fibrinogen Barcelona I per primera vegada.¹²

pèptid A, un contingut molt baix d'àcid siàlic i una cinètica anormal de degradació de plasmina. La conclusió fou que la pacient tenia una variant de fibrinogen que els autors anomenaren fibrinogen Barcelona¹¹ «following the generally accepted nomenclature».¹²

El fibrinogen Barcelona II

L'any 1990, un equip de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, liderat per Montserrat Borrell, va descriure el cas d'un pacient sense antecedents de diàtesis hemorràgiques però amb hemorràgies prolongades després d'extraccions dentàries⁹ (Figura 5). Quan va ser estudiat preoperatòriament, es van observar resultats compatibles amb disfibrinogenèmia. Els estudis de coagulació mostraren la prolongació dels temps de coagulació, un lleuger endarreriment de la taxa d'agregació de fibrina, un contingut normal d'àcid siàlic i una alliberació anormal del fibrinopèptid A, constituint aquesta darrera la principal alteració funcional. Aquesta anormalitat era la mateixa observada en altres disfibrinogenèmies, com en el fibrinogen Petoskey.¹³ L'estudi de seqüenciament del fibrinogen mostrà una substitució de l'arginina per la histidina en la posició 16. L'estudi familiar va permetre detectar la presència d'aquesta alteració en vuit persones, totes elles sense antecedents de sagnats greus però amb el mateix problema després d'extraccions dentàries. En el seu article li van donar el seu nom: «We describe a new congenital dysfibrinogenemia: fibrinogen Barcelona II in 8 members of a family with no major bleeding or thrombotic tendency».⁹

Les antitrombines III Barcelona i III Barcelona 2

Les antitrombines són elements clau en la regulació de la coagulació ja que inactiven la trombina i alguns factors de la coagulació, com el IXa, el Xa, l'XIa i el XIIa. L'antitrombina III (ATIII) és una antitrombina plasmàtica natural que s'uneix a la trombina formant metatrombina, una substància inerta. També es fixa a factors de la coagulació, especialment al factor Xa.

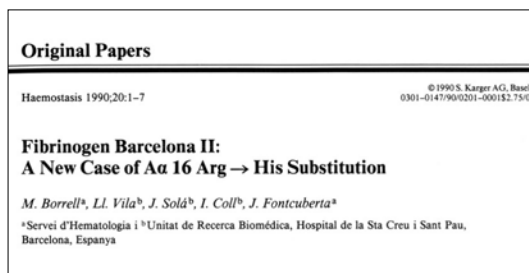


Figura 5. Article on es descriu el fibrinogen Barcelona II per primera vegada.⁹

Les regions funcionals més importants són el centre reactiu, que interacciona amb l'enzim coagulator, i el lloc de fixació de l'heparina.¹⁴ El complex resultant de la unió amb aquesta augmenta la capacitat inhibidora de l'antitrombina en prop de 2.000 vegades.¹⁵ Es considera que canvis en aquest lloc d'unió comporten una modificació important en la capacitat funcional de l'antitrombina. Una disminució de la seva activitat s'acompanya d'un risc superior de presentar complicacions tromboembòliques. Aquesta pot ser per una reducció de la concentració plasmàtica de l'antitrombina o la presència d'una variant funcionalment anormal.

Des que l'any 1965 es va descriure la primera família amb trombosi venosa espontània associada a un dèficit d'ATIII,¹⁶ s'han descrit un nombre creixent de variants congènites. En general, es deuen a una reducció de l'afinitat per la trombina i/o una reducció de l'activitat del cofactor heparina.¹⁷ A Catalunya s'han publicat els casos de dues famílies amb dèficit d'ATIII.

L'antitrombina III Barcelona

L'any 1985 un grup de metges de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, encapçalat per J. Félez, va comunicar el primer cas de dèficit d'ATIII a Catalunya¹⁸ i més tard es va publicar l'estudi detallat de la pacient¹⁷ (Figura 6). Es tractava d'una dona que havia patit una trombosi venosa profunda després del part. Unes setmanes després va ser diagnosticada de dèficit d'ATIII i l'estudi familiar va mostrar que anteriorment el seu pare i dues germanes també havien patit trombosis venoses profundes. L'estudi de laboratori va mostrar que, en els membres afectats, les concentracions



Figura 6. Article on es descriu l'antitrombina III Barcelona per primera vegada.¹⁷

d'ATIII i l'activitat del cofactor d'heparina estaven reduïdes a la meitat dels valors normals. Els estudis electroforètics encreuats van mostrar la presència d'un pic anormal i els d'absorció d'afinitat també mostraren dues poblacions d'ATIII en el sèrum dels afectats. Donada la singularitat i no vetat de la situació, i seguint la tradició, els autors assenyalaren que «we propose the name 'Antithrombin III Barcelona' for this new variant».¹⁷

L'antitrombina III Barcelona 2

L'any 1988, el mateix grup, encapçalat llavors per Jordi Fontcuberta, va descriure una nova variant d'antitrombina que anomenaren antitrombina III Barcelona 2, caracteritzada per una baixa afinitat al lloc de fixació de l'heparina sense canvis en el seu punt isoelèctric¹⁹ (Figura 7): «This is the first reported ATIII variant in which a molecular abnormality produces a lack of affinity for heparin but no changes in its isoelectric point. This familial ATIII deficiency was named ATIII-Barcelona 2». En l'article van descriure el cas d'una dona que havia patit un episodi espontani de trombosi venosa profunda i que anys després va rebre el diagnòstic de dèficit d'ATIII en una anàlisi de rutina. L'estudi familiar mostrà la presència de la deficiència en nou de les quinze persones estudi-

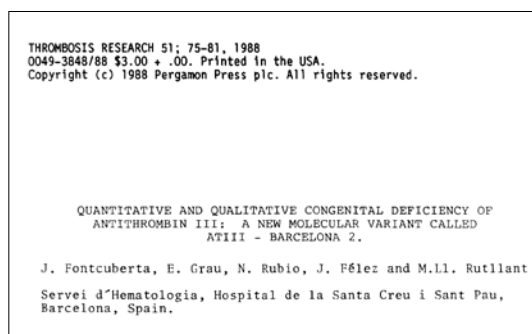


Figura 7. Article on es descriu l'antitrombina III Barcelona 2 per primera vegada.¹⁹

ades, tres de les quals també tenien antecedents de trombosi venosa profunda. En tots els afectats, les concentracions plasmàtiques d'ATIII es trobaven al voltant del 50% dels valors normals. L'estudi de l'ATIII de la dona mostrà la presència de dues poblacions: la primera corresponia a l'ATIII sense activitat cofactora de l'heparina, mentre que la segona era l'ATIII normal. En un article posterior, es va caracteritzar molecularment quin era el canvi de l'antitrombina III Barcelona 2. L'estudi va ser realitzat a Nova Zelanda i es va descobrir que l'alteració molecular era la substitució de l'arginina per la cisteïna a la posició 47.¹⁴

Referències bibliogràfiques

1. Clegg JB, Naughton MA, Weatherall DJ. Abnormal human hemoglobins. Separation and characterization of the α and β chains by chromatography, and the determination of two new variants Hb Chesapeake and Hb J Bangkok. *J Mol Biol.* 1966;19:91-108.
2. Aguilar i Bascompte JL, Wajcman H, Poyart C, Labie D. Hemoglobin Barcelona β 94 (FG1) Asp \rightarrow His: a new hemoglobin variant with increased oxygen affinity. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1981;23:267-73.
3. Wajcman H, Aguilar i Bascompte JL, Labie D, Poyart C, Bohn B. Structural and functional studies of hemoglobin Barcelona (alpha 2 beta 2 94 Asp (FGI) replaced by His). Consequences of altering an important intrachain salt bridge involved in the alkaline Bohr effect. *J Mol Biol.* 1982;156:185-202.
4. Phillips SE, Perutz MF, Poyart C, Wajcman H. Structure and function of haemoglobin Barcelona Asp FG1(94) β \rightarrow His. *J Mol Biol.* 1983;164:477-80.
5. Plaseska D, Wilson JB, Kutlar F, Font L, Baiget M, Huisman THJ. Hb F-Catalonia or α 2G γ 215(A12)Trp \rightarrow Arg. *Hemoglobin.* 1990;14:511-6.
6. Font L, Baiget M, Contreras E, Huisman THJ. Hemoglobina-F Catalonia. Una nueva variante de hemoglobina fetal. *Sangre.* 1991;36:69.
7. Jossen F, Monasterio de Sánchez J, Lavergne JM, Menache D, Soulier JP. Congenital abnormality of the prothrombin molecule (Factor II) in four siblings: prothrombin Barcelona. *Blood.* 1971;38:9-16.
8. Rabiet MJ, Furie BC, Furie B. Molecular defect of prothrombin Barcelona. Substitution of cysteine for arginine at residue 273. *J Biol Chem.* 1986;261:15045-8.
9. Borrell M, Vila L, Solà J, Coll I, Fontcuberta J. Fibrinogen Barcelona II: a new case of Aa 16 Arg \rightarrow His substitution. *Haemostasis.* 1990;20:1-7.
10. Regañón E, Vila V, Aznar J, Navarro G, Salas M. The role of sialic acid in plasmin human fibrinogen degradation. IXth Intern. Congr. on Thromboembolic Diseases. Jerusalem, June 1986. *Thromb Res.* 1986;30(Suppl VI):Abstr 59.

11. Vila V, Regañón E, Aznar J, Navarro G, Salas M. Characterization of fibrinogen Barcelona I (FB). Congenital dysfibrinogenemia with defective release of fibrinopeptide A and abnormal plasmic degradation. IXth Intern. Congr. on Thromboembolic Diseases. Jerusalem, June 1986. *Thromb Res.* 1986;30(Suppl VI):Abstr 60.
12. Vila V, Regañón E, Aznar J, Navarro G, Salas M. Fibrinogen Barcelona I. Congenital dysfibrinogenemia characterized by defective release of fibrinopeptide A and fibrinogen degradation products. *Thromb Res.* 1987;45:437-49.
13. Higgins DL, Schafer JA. Fibrinogen Petoskey, a dysfibrinogenemia characterized by replacement of A α A 16 Arg by a histidyl residue. *J Biol Chem.* 1981;56:1203-17.
14. Owen MC, Shaw GJ, Grau E, Fontcuberta J, Carrell RW, Boswell DR. Molecular characterization of antithrombin Barcelona-2: 47 arginine to cysteine. *Thromb Res.* 1989;55:451-7.
15. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anesth.* 2006;53:S2-11.
16. Egebert O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;13:516-30.
17. Grau E, Fontcuberta J, Félez J, de Diego I, Soto R, Rutllant ML. ATIII Barcelona: a familial quantitative-qualitative ATIII deficiency. *Thromb Haemostas.* 1988;59:13-7.
18. Félez J, Grau E, Fontcuberta J, Soto R, De Diego I, Rueda F, et al. Quantitative and qualitative congenital deficiency of antithrombin III: a new molecular variant provisionally called ATIII Barcelona. Xth International Congress on Thrombosis and Haemostasis. San Diego; 1985.
19. Fontcuberta J, Grau E, Rubio N, Félez J, Rutllant ML. Quantitative and qualitative congenital deficiency of antithrombin III: a new molecular variant called ATIII-Barcelona 2. *Thromb Res.* 1988;51:75-81.