

La hemosiderina y los movimientos del hierro en el organismo. Exposición de distintos puntos de vista

Por el DR. MARCEL BESSIS (*)

"Todo punto de vista es siempre falso" decía Paul Valery. Ahora bien existe la hemosiderina del histólogo, la del químico, la del isotopista y —last but not de least— la del electromicroscopista.

En la medicina actual, un especialista no tiene tiempo material de estar al corriente de la evolución de todos los aspectos de un problema, y este estado de cosas no puede ir más que empeorando sucesivamente. Y es bueno, es necesario, confrontar de tiempo en tiempo los diferentes conceptos.

Para el *histólogo*, la hemosiderina, descrita por Neumann en 1888, es un "pigmento ocre" que se presenta bajo la forma de granos amarillos o pardos y conteniendo hierro en estado de hidrato férrico. La reacción del azul de Prusia es positiva.

Para el *químico*, la hemosiderina es un complejo cuyo tenor en proteínas, en hierro y otras sustancias (lípidos, glúcidos, cobre, calcio), ha sido estimado distintamente: ¡Tantos autores, tantos resultados diferentes! Se han hecho estudios cristalográficos, magnéticos, etc. para intentar definir el estado en que se encuentra el hierro en esta

hemosiderina. Los resultados han sido igualmente variables: micelas de sesquióxido hidratado de hierro para algunos o verdadero limonita, fase cristalina bien conocida en mineralogía, para otros.

Una palabra sobre la manera como los químicos preparan la hemosiderina: el tejido esplénico o hepático es tratado, después de trituración, por una solución salina que separa el hierro "soluble". Todo lo que es insoluble y que contenga hierro, aislado por centrifugación, constituye la "hemosiderina".

En 1935 aisló Laufberger la proteína soluble, la cual obtuvo en forma cristalina, denominándola "ferritina". Los histólogos han dicho que ésta no toma la reacción del azul de Prusia, error que ha sido repetido muchas veces, pues en realidad la ferritina se colora por la reacción al azul de Prusia. Se puede separar el hierro de esta proteína y obtener la *apoferritina*, de peso molecular 465,000, pudiéndose fijar de nuevo hasta un 23% de hierro bajo forma de óxidos férricos.

En 1945 distintos autores reconocieron la existencia en el plasma sanguíneo de la *siderofilina* (o transferrina) Schade y Caroline demostraron que esta beta-globulina, de peso molecular 90,000, fija dos átomos de hierro por molécula.

(*) Artículo editorial publicado en la "Nouvelle Revue Française de Hematologie"; 2:153-156, 1962. Versión en español del Dr. E. Alemán.

El isotopista considera por su parte los estados dinámicos, y clasifica en consecuencia el hierro por "compartimientos", sin poder hacer correspondencia exacta con los diferentes estados bioquímicos. Ha medido y seguido el destino del hierro móvil (hierro de la siderofilina) y del hierro movilizable (hierro de la ferritina o quizás una parte solamente del hierro de la ferritina). El hierro de las reservas no movilizables o difícilmente movilizables después de sangrías repetidas (hierro de la hemosiderina) escapa por el momento a sus investigaciones.

Frente a estas constataciones y opiniones, ¿qué progreso electrónico ha sido aportado? Se sabe por la visión directa de las moléculas de ferritina y apoferritina y por la visión directa de las "micelas ferruginosas" si éstas se hallan en concentración suficiente.

La ferritina es una molécula poligonal de 100 angströms de diámetro que contiene seis pequeñas masas de "complejo ferruginoso", estando éstas distribuidas en el interior de la molécula en los seis vértices de un octaedro de 50 angströms aproximadamente de lado. La morfología de esta molécula es, pues, muy particular y un buen microscopista no puede equivocarse, viéndose esta molécula en las siguientes células:

En los *eritroblastos* y en los *reticulocitos*, a veces en masas visibles al microscopio óptico (granos siderocíticos), siempre en masas más pequeñas o dispersas en el citoplasma;

en las *células reticulares*, sea el estado de dispersión, sea precisamente como hemosiderina.

Esta hemosiderina se presenta al microscopio electrónico bajo cuatro formas:

Primera forma: cristales de ferritina pura.

Segunda forma: masas de ferritina pura rodeadas de una membrana.

Tercera forma: masas formadas por sustancias diversas en las cuales se encuentran lípidos (figuras mielínicas), glúcidos (reacción de P.A.S. positiva) y formaciones membranosas que aíslan en su seno masas de moléculas de ferritina apiladas las unas contra las otras.

Cuarta forma: estructuras idénticas a las precedentes pero conteniendo además micelas ferruginosas en masas al lado de otras masas de moléculas de ferritina.

La forma más frecuente en estado normal es la tercera. En la hemocromatosis se encuentran frecuentemente la primera y la segunda formas; la cuarta forma es rarísima.

Las micelas ferruginosas se presentan al microscopio electrónico como masas negras en que se puede reconocer alguna estructura característica. Cuando estas masas alcanzan 0,3 micras se les puede descubrir simplemente al microscopio óptico y observar igualmente una reacción positiva al azul de Prusia. En la médula ósea se les encuentra en los eritroblastos y en los reticulocitos raramente en el hombre normal pero frecuentemente en el cobayo normal y siempre en grandes cantidades en las talasemias, anemias hipocrómicas y enfermedades afines.

En *conclusión*: considerar la hemosiderina de los histólogos como una sustancia única conduce a errores. La hemosiderina está constituida por mezclas extremadamente variables de las cuales el químico no deberá emprender el estudio sino controlando paso a paso, por medio del microscopio electrónico, el grado de homogeneidad de sus preparaciones. Se encontrará aquí frente a una situación semejante a la que se conoce a propósito de los "microsomos" antes que el microscopio electrónico haya permitido aislar sus diferentes constituyentes.

Consideremos ahora como en 1962 se pueden representar los movimientos del hierro en el organismo a la luz de los resultados de estas diferentes técnicas. Yo no haré aquí más que una exposición de modo general, verdadera probablemente sólo en sus grandes líneas, aunque dependiente todavía de muchas hipótesis.

1º—Los glóbulos rojos envejecidos son *identificados* por las células reticulares (¿por qué mecanismo? ¡No se sabe aún!) y fagocitados. Esto pasa en la médula ósea y en el bazo, accesoriamente en el hígado y en los ganglios linfáticos. El hierro de la hemoglobina es liberado y captado por la apoferritina de estas células.

2º—Existe un equilibrio dinámico entre este hierro ferritínico y el hierro plasmático vehiculado por la transferrina, la cual se carga en todo momento allí donde hay hierro ferritínico y se descarga en otras células más o menos ávidas de hierro (eritroblastos, células reticulares, endoteliales, hepáticas, etc.) La avidez relativa de estas diferentes células por el hierro sería un importante tema de estudio.

3º—Si la cantidad de hierro total se halla aumentada, el exceso determinará la formación de ferritina suplementaria, que por los movimientos de ciclosis citoplásmica formará agregados más o menos puros, a veces cristalinos como en la hemocromatosis, a veces mezclados a cantidades de otras sustancias como en las grandes hemolisis. Esto dará cuenta de las constataciones de los isotopistas sobre la existencia de compartimientos más o menos movilizables de hierro en el organismo: el hierro fácilmente movilizable (pool labile) es el complejo ferruginoso de las moléculas de ferritina dispersadas; el hierro de las reservas se encuentra en las diferentes formas de hemosiderina. Hay allí un *gradiente de disponibilidad*,

desde las pequeñas masas de ferritina pura (tales como las de los eritroblastos) hasta los enormes complejos rodeados de varias membranas, resistentes aún a los lavados con agua destilada y de las cuales el hierro no es movilizable más que durante sangrías repetidas.

4º—Si la cantidad total de hierro está disminuida, no se verá al microscopio electrónico ni hemosiderina ni hasta ferritina misma.

El hierro va hacia el eritroblasto muy rápidamente, así como lo demuestran los estudios isotópicos. Es posible que se haga por intermedio de apoferritina en pequeñas cantidades, rápidamente desprovistas de su hierro o aún saltando esta etapa.

5º—Si la cantidad de hierro es normal pero existen trastornos de la síntesis de la hemoglobina (talasemias, anemias hipocromas hipersiderémicas, etc.) se ve al microscopio electrónico hierro bloqueado en el interior de las mitocondrias de los eritroblastos, hierro que la célula es incapaz de utilizar. Una parte del hierro eritroblástico no sirve para la síntesis de la hemoglobina.

¿Cómo penetra el hierro en el eritroblasto? En gran parte por intermedio de la transferrina que libera su hierro en contacto con la superficie de los reticulocitos y de los eritroblastos. Esto ha sido demostrado por experiencias "in vitro". Otra parte del hierro entra bajo forma de ferritina por el fenómeno de rhopheocitosis (micropicnocitosis) que hace penetrar en el eritroblasto sustancias provenientes de la célula reticular situada en medio del islote eritroblástico. Hay lugar a pensar que los gránulos siderocíticos están constituidos por ferritina que ha entrado por este mecanismo. El hierro estando provisionalmente en exceso con relación a

las necesidades de la célula, se acumula en pequeñas masas en el protoplasma celular según una regla general de citología.

Este equilibrio se rompe en los casos en que la cantidad total de hierro existente en el organismo sea normal, ocurra una neta hiposideremia (inflamaciones, infecciones, reumatismos agudos, metástasis). Se ve entonces un fenómeno particular: presencia de una gran cantidad de ferritina en las células reticulares de la médula y ausencia de sideroblastos. Se podría pensar en una especie de bloqueo del paso de la molécula de ferritina de la célula reticular hacia el eritroblasto; pero la microscopía electrónica muestra un fenómeno inesperado: la rhopheocitosis intensa de la ferritina por los eritroblastos. Esta ferritina no se pone jamás en

forma de masas. Se puede pensar que en estos casos los eritroblastos utilizan inmediatamente la ferritina, tanto más cuanto los estudios isotópicos demuestran que el hierro de la transferrina es poco utilizado.

Los estudios histológicos corresponden al pasado, las investigaciones clínicas no tienen valor si no se está seguro de la pureza de la estructura que se intenta aislar; los cálculos isotópicos no indican más que el resultado global de una vía metabólica determinada; la observación al microscopio electrónico no es más que una fotografía instantánea e incompleta de un conjunto de movimientos complejos. El especialista de una técnica es como un hombre que describiera el universo con un solo sentido y rehusara recurrir a otros.