

# REVISTA CUBANA DE PEDIATRIA

Acogida a la franquicia postal como correspondencia de segunda clase en la Administración de Correos de la Habana.

VOLUMEN 38 No. 6

DICIEMBRE 31, 1966

CIRCULACION: 3,000 EJEMPLARES

LA HABANA

Rev. Cub. Pediat. 38: 641-654. Nov.-Dic. 1966

## *Anemia hipocrómica hipersiderémica*

*(Anemia sideroblástica)*

*Presentación de un caso*

Por los Dres.:

LIANE BORBOLLA VACHER,<sup>(\*)</sup> PEDRO ULACIA QUINTANA<sup>(\*\*)</sup>  
RENÉ CÁRDENAS VALDÉS,<sup>(\*\*\*)</sup> y JOSÉ F. CORRAL ALMONTE<sup>(\*\*\*\*)</sup>

*Estudio especial*

de los Dres.:

DIECKHOFF, GROSSMANN, GRAUEL Y RAPOPORT.<sup>(\*\*\*\*\*)</sup>

En años recientes, distintos trabajos han sido dedicados a las anemias hipocrómicas hipersiderémicas o anemias sideroblásticas que se caracterizan fundamentalmente por un trastorno del

metabolismo del hierro con hipersideremia y presencia de sideroblastos patológicos en la médula ósea.

Desde su aparición en la literatura, la nomenclatura de estas anemias ha sido confusa y si bien existen diversos tipos, las mismas variedades han recibido muchos nombres diferentes.

Mollin<sup>28</sup> intenta una clasificación que tiene el mérito de señalar las sinonimias de estos procesos. El las divide en:

1. *Anemia sideroblástica hereditaria ligada al sexo.*

—anemia hereditaria ligada al sexo Dacie<sup>2</sup>, Rundles y Falls,<sup>29</sup> Cooley<sup>3</sup>.

(\*) Profesora del Departamento de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana, en el Hospital "Gral. Calixto García", Ave. Universidad, Vedado, Habana Cuba.

(\*\*) Director del Departamento de Hematología del Hospital Docente "Cde. Manuel Fajardo", Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

(\*\*\*) Director del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Oncológico, Calle 29 y F, Vedado, Habana, Cuba.

(\*\*\*\*) Director del Laboratorio Central del Hospital Escuela "Gral. Calixto García", Ave. Universidad, Vedado Habana, Cuba.

(\*\*\*\*\*). De la Facultad de Medicina de la Universidad de Humboldt, Alemania.

—anemia familiar hipocrómica *Mills y Lucia*.<sup>27</sup>

—anemia hipocrómica sideroacréstica hereditaria *Heilmeyer y cols.*<sup>22</sup>

2. *Anemia sideroblástica adquirida.*

—anemia crónica refractaria con médula ósea sideroblástica *Björkman*.<sup>6</sup>

—anemia refractaria normoblástica *Dacie y cols.*<sup>19</sup>

3. *Anemia sensible a la piridoxina.*

4. *Anemia sideroblástica inducida por drogas.*

5. *Anemia sideroblástica asociada a:*

- artritis reumatoidea.
- poliarteritis nudosa.
- carcinoma.
- mieloesclerosis y otras afecciones mieloproliferativas.
- leucemia.
- mieloma múltiple.
- anemias hemolíticas hereditarias y adquiridas.
- síndrome de malabsorción y gastrectomía parcial.
- anemia perniciosa addisoniana.
- alcoholismo crónico.

6. *Intoxicación plúmbica.*

En un Symposium celebrado en Londres en 1964 se llegó a la conclusión que el nombre más apropiado era el de anemia sideroblástica.

Es nuestra opinión que todavía no se ha dicho la última palabra sobre la nomenclatura y clasificación de estos cuadros.

Señalaremos que, en este trabajo, emplearemos indistintamente los nombres de anemia sideroblástica y anemia hipocrómica hipersidéremica.

En los niños, la frecuencia es muy escasa. Hemos podido recoger en la literatura a nuestro alcance, las observaciones de *Harris y cols.*<sup>21</sup> en 1956 de un niño americano de 8 años que curó con la administración de vitamina B6, y la de *Carby, Sjolin y Vahlquist*,<sup>16</sup> al año siguiente, de un enfermo de 14 años que no mejoró con ningún tratamiento.

*Losowsky y Hall*<sup>23</sup> encuentran en una familia un niño de 3 años, una niña de 9 y otro de 3 afectados de la enfermedad. *Mac Gibbon y Mollin*<sup>25</sup> en su estadística de 70 casos señalan que 4 son niños. Presentamos por primera vez en nuestro medio el caso de un niño de 10 años afectado de anemia sideroblástica, cuya historia clínica reseñaremos a continuación.

CASO CLINICO

R.L.G., de 9 años de edad, blanco, de sexo masculino, ingresa en el Servicio de Pediatría del Hospital "Cmde M. Fajardo", el 8 de mayo de 1962 por palidez de piel y mucosas.

*Historia de la enfermedad:* El padre del niño nos refiere que hace aproximadamente 4 meses, nota que éste se encontraba sumamente pálido; en enero del presente año, un hemograma muestra una anemia de 1.800,000 hemáties por mm<sup>3</sup>. Es ingresado en un centro hospitalario, realizándosele una transfusión de sangre. Poco tiempo después, otro hemograma sigue mostrando cifras bajas de eritrocitos. Además se le apreció parasitismo intestinal a tricocefalos. Son indicadas después varias transfusiones de sangre. En febrero, se le realiza un medulograma pensando en la posibilidad de un proceso maligno pero con resultados negativos en ese sentido ya que sólo se apreció en el mismo, una médula con

déficit de hierro. Es entonces que recibe tratamiento a base de hierro, vitamina B12, vitamina C, extracto hepático y antiparasitarios. Hemogramas, hechos periódicamente, muestran que no mejora en absoluto, siendo necesarias nuevas transfusiones.

Nos es remitido con el diagnóstico de anemia intensa ferripriva y parasitismo intestinal.

*Antecedentes patológicos personales:* Sarampión, varicelas; no se señalan reacciones a medicamentos; las vacunaciones han sido correctas y la vivienda no ofrece nada de mención.

*Antecedentes patológicos familiares:* padre de 43 años, ha padecido de absceso hepático amebiano operado y al parecer curado. Madre de 36 años, no ha tenido aborto; 4 embarazos, el 1º a término: hembra viva y saludable, 2º a término: hembra sana, 3º a término: varón fallecido a los 13 días de nacido de *mal azul*, 4º embarazo: el niño presente.

Alimentación: regular.

*Examen físico:* Peso: 56 lbs., talla: 125 cms., circunferencia cefálica 53 cms., circunferencia torácica: 63 cms., circunferencia abdominal: 65 cms., índice de Wilkins: SS/SI: 0.9.

Piel pálida, numerosas efélides en la cara, xantosis, cutis plantar y palmar, mucosas hipocoloreadas, pániculo adiposo conservado, faneras nada a señalar; las uñas sin alteraciones.

La cabeza es de aspecto y configuración normales; en la boca, se observan caries dentales; fórmula dentaria: 10/8, orofaringe ligeramente enrojecida; en el cuello, pequeñas adenopatías cervicales no características. Tórax de forma normal, aparato respiratorio: nada a señalar.

*Aparato circulatorio:* punta visible y palpable en 4º espacio intercostal izquierdo a nivel de la línea medioclavicular, SS 2/6 en punta que irradia algo y se oye en focos de la base, hum venoso, pulso: 68/minuto, arterias periféricas palpables, presión arterial: 100/70.

*Aparato digestivo:* abdomen blando depresible, hígado: borde superior en 6º espacio intercostal derecho, el inferior rebasa 3 traveses de dedo el reborde costal, de consistencia firme, no doloroso, no se palpan nódulos; región anal: normal.

*Sistema hematolinfopoyético:* bazo percutible, se palpa la punta; las adenopatías cervicales ya referidas e inguinales pequeñas.

*Aparato génitourinario:* normal. *Sistema nervioso:* no se encuentran alteraciones.

*Evolución:* En este primer ingreso, se le realizan los exámenes de rutina, la glicemia, la urea son normales; la serología negativa; orina: sin alteraciones; pruebas hepáticas negativas; heces fecales: huevos de tricocéfalos; examen de la bilis: no arroja parásitos; proteínas totales y fraccionadas: normales; prueba de bromosulfaleína: 3,5%; calcio, fósforo y fosfatasa: sin alteraciones.

*Hemograma:* *hematíes:* 3.180.000 mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 6.85 gm/100 ml; hto: 30%; oligocromía xx, anisocitosis x; reticulocitos: 0.6%; leucocitos: 9,500/mm<sup>3</sup>; segmentados: 48%; eosinófilos: 14%; linfocitos 36%; monocitos: 2%.

V.C.M.: 84µ<sup>3</sup>, Hb.C.M.: 26µµ C.H. C.M.: 35%

*Medulograma:* integridad del sistema megacariopoyético; hiperplasia del granulopoyético con aumento marcado de los eosinófilos, hiperplasia del eritropo-

yético con desviación derecha y presencia de macroeritroblastos.

La impresión, en el primer momento, fue que el niño tenía una anemia por deficiencia de hierro posiblemente asociada a una deficiencia de vitamina B12 y un parasitismo intestinal. Se da de alta con tratamiento a base de vitamina B12 y hierro y se cura el parasitismo intestinal.

El paciente reingresa en el mes de enero de 1963 con la misma sintomatología, siendo la palidez de piel y mucosa intensa y persiste la hepatoesplenomegalia discreta.

Se reconsidera el caso y se investigan las posibilidades etiológicas de una anemia resistente al hierro.

Los exámenes complementarios fueron los siguientes:

#### ESTUDIO HEMATOLOGICO

Fecha	Hemoglob. gm/100ml	Htics. mill./ mm <sup>3</sup>	Hto. %	Ret. %	Leuco. mil/mm <sup>3</sup>	Miel. %	St. %	Seg. %	Eo. %	Bas. %	Lin. %	Mon. %	Plasm. %
<b>1963</b>													
15/1	3.86	3,230	18		8,400		1	66	4	1	22	6	
5/3	5.86	2,760	21		5,550		1	60	5	2	26	6	
14/5	5.95	3,750	27	3.5	8,000	1		46	7		37	7	2
Aniso. xxxx, microcitosis xx, esquizocitos xx, target cells 2%, policromatofilia xx, poiquilocitosis xxx.													
Plaquetas: 312,000/mm <sup>3</sup>													
<b>1964</b>													
2/4	4.40	2,000	18		6,550			47	8	2	31	12	
4/5	4.7	3,050	20.5	3	6,450			36	2	2	44	14	
Aniso. xx, poiquilo. xxx, oligocromía xxx.													
1/6	5.9	2,530	19	0	6,550			32	4		62	2	
Aniso. xxx, poiquilocitosis xxx, oligocromía xxx, microsferocitosis xxx.													
Plaquetas: 173,000/mm <sup>3</sup>													
6/7	6.00	3,780	20	3	7,950								
<b>1965</b>													
4/5	4.7	3,050	20.5	3	6,450	2		36	2	2	44	14	
Aniso. xx, poiquilo. xxx, oligocromía xxx.													
Plaquetas: 250,000/mm <sup>3</sup>													
8/6	5.4	2,440	13		7,950			46	2		48	4	
Aniso. xxx, poiquilo. xx, oligocromía xx.													
Plaquetas: 123,500/mm <sup>3</sup>													
6/7	6.5	3,130	21.5	0.5	4,450	2		42	6	2	38	10	
Aniso. xxx, macrocitosis x, poiquilocitosis xx.													
Plaquetas: 355,000/mm <sup>3</sup>													
3/8	5.4	2,130	15	0	6,700		1	52	5		36	6	
Aniso. xx, poiquilo. x, oligocromía xx.													
7/9	3.8	1,270	10	0.2	4,500		4	36	8		46	6	
Aniso. xxx, hipocromía xx, poiquilocitosis xxx.													
Plaquetas: 125,000/mm <sup>3</sup>													

NOTA: Se hicieron hemogramas seriados, así como conteo de plaquetas y de reticulocitos, semanalmente. Hemos puesto solamente algunos de los resultados más demostrativos.

### Medulograma:

- 1.—No se observan células atípicas o ajenas al parénquima medular.
- 2.—Normalidad del sistema trombocitopoyético.
- 3.—Discreta hiperplasia del sistema granulopoyético con ligera reacción eosinofílica.
- 4.—Gran hiperplasia del sistema eritropoyético a eritroblastos y proeritro-

blastos observándose algunos megalo-  
blastos y promegaloblastos.

Resistencia globular: Máxima: 0.24%.  
Mínima: 0.47%.

Determinación de sideroblastos en la médula ósea: con la coloración del azul de Prusia, se observa un gran aumento de los sideroblastos en la médula.

*Metabolismo del hierro:* Hierro sérico: 22/6/63: 240 microgramos %; 27/6/63: 236 microgramos %; 13/7/63: 216 microgramos %.

### Estudio del metabolismo del Fe 59 y supervivencia de eritrocitos con Cr 51

a) <i>Aclaramiento plasmático</i>	Valores normales
tiempo de semiacclaramiento: 34 minutos .....	60-120 minutos
b) <i>Incorporación globular:</i>	
comienzo de la meseta: 1er. día .....	6 a 8 días
incorporación máxima: 4% .....	50 a 90 días
índice 5/1: 30 .....	11 a 27%
índice 10/1: 30 .....	14-34
c) <i>Almacenamiento en S.R.E.</i>	
Máximo de almacenamiento: entre el 1ro y 13 días	1ro. y 2do. días
Caída a 0: pasado 13 días .....	de 6to. a 8vo. días
Predominio de las curvas: no existe predominio en ninguna. ....	Íliaco, bazo e hígado

### CONCLUSIONES

El aclaramiento plasmático está acelerado en contradicción con una incorporación de Fe 59 en los hematíes muy baja; nos indica la posibilidad de que haya o bien un bloqueo de la incorporación del Fe 59 a la protoporfirina (anemia hipocrómica hipersiderémica) o bien un déficit en la liberación sanguínea de eritrocitos (hiperesplenismo). La acumulación o almacenamiento aumentado y prolongado en S.R.E. señala que se trata seguramente de la primera posibilidad.

La supervivencia de eritrocitos es normal.

*Estercobilinógeno fecal:* 100 miligramos de estercobilinógeno en 48 horas.

*Dosificación de porfobilinógeno en orina:* negativo.

*Dosificación de coproporfirinas:* 62.40 microgramos en 24 horas (valores normales hasta 250 microgramos por 24 horas o menos).

*Dosificación de uroporfirinas:* Uroporfirinas totales: 0.64 microgramos/24 horas.

*Uroporfirina preformada*: 0.44 microgramos/24 horas.

*Uroporfirina I*: 6.06 microgramos/24 horas.

*Uroporfirina III*: 6.5 microgramos/24 horas.

#### *Electroforesis de hemoglobina:*

Hemoglobina A .....	100%
Hemoglobina S .....	00
Hemoglobina F .....	00

*Prueba de sickling*: negativa.

*Electroforesis de hemoglobina en agar*: no se encontró aumento de hemoglobina A2.

*Desnaturalización alcalina*: 3.90% de hemoglobina F.

*Química sanguínea*: urea: 26 mg./100 ml.; glicemia: 75 mg./100 ml.; Colesterol: 110 mg./100 ml.; bilirrubina directa: 0.40 mg./100 ml.; bilirrubina total: 0.85 mg./100 ml.; calcio: 11 mg./100 ml.; fósforo inorgánico: 4.5 mg./100 ml.; fosfatasa alcalina: 11 U.B.; proteínas totales: 6.4 gm./100 ml.; serina: 3.5 gm./100 ml.; globulinas: 2.9 gm./100 ml.; serología: negativa.

*Proteínas por electroforesis*: normales. Eritrosedimentación: normal.

*Orinas seriadas*: normales.

*Estudio parasitológico*: heces fecales: negativas, rectosigmoidoscopia: normal; raspado de la mucosa rectal en F2AM: no se observa amebas ni otros parásitos.

*Heces fecales en F2AM*: No se observan parásitos.

*Bilis*: en la bilis obtenida por intubación duodenal: no se observan parásitos (se repitió en varias ocasiones siendo los resultados siempre negativos).

*Pruebas funcionales hepáticas*: Turbidez del timol: 3.8 U., Hanger: ++,

transaminasa oxalacética: 22 U., transaminasa pirúvica: 12 U.; bromosulfaleína: 3.5%.

*Biopsia hepática*: descripción microscópica: abundante depósito de pigmento de hemosiderina tanto en las células hepáticas como en las de Kupffer, siendo el mismo más abundante en la periferia del lobulillo (coloración especial de hemosiderina positiva). Discreta fibrosis de los espacios de Kiernan por aumento de la celularidad entre los que se aprecian algunos leucocitos neutrófilos. Celagenización de la red retículoelástica de los lobulillos; algunas células hepáticas son binucleadas, otras vacuoladas sin rechazamiento del núcleo, lo que habla a favor de depósitos de glicógeno.

*Dosificación de iodo proteico*: 6.3 microgramos por 100 ml. 17 ketosteroides urinarios: 3.53 miligramos por 24 horas.

*Electrocardiograma*: conclusiones: desviación axial izquierda, crecimiento ventricular izquierdo, sobrecarga diastólica ventricular izquierda, posible crecimiento ventricular derecho.

*Fonocardiograma*: soplo sistólico de mediana intensidad que se inscribe en todos los focos ocupando el proto y mesosístole máximo en foco pulmonar, ruido auricular evidente en mesocardio y foco pulmonar, segundo ruido desdoblado en mesocardio.

*Estudio radiológico*: Telecardiograma: ligero aumento de los diámetros cardíacos, ambas cámaras ventriculares presentan desarrollo similar.

*Tránsito intestinal*: no presenta alteraciones.

*Huesos largos y edad ósea*: edad ósea entre 7 y 8 años, no hay signos de lesión ósea.

*Colon por enema:* no hay lesión orgánica del colon.

*Estómago y duodeno:* no se comprueban alteraciones gastroduodenales.

*Pielografía descendente:* sombras renales normales en tamaño y posición, existe buena eliminación en ambos lados, pelvis renal bífida bilateral, no se aprecian alteraciones en el urograma descendente.

*Placa de cráneo:* normal.

*Evolución:* en el curso de los distintos ingresos, el niño recibió tratamiento a base de hierro oral e intramuscular, piridoxina, vitamina B12, ácido fólico asociado a vitamina C, extracto hepático sin responder a ninguno de ellos y siempre fue necesario realizarle transfusiones de sangre, obteniendo una mejoría transitoria.

Pensamos por tanto, primero, que dicha anemia era totalmente resistente a los distintos preparados de hierro. Se comprobó que la anemia era microcítica hipocrómica con anisocitosis, poiquilocitosis, anisocromia policromasia, algunas target cells, microsferocitosis y esquizocitosis. No había alteraciones de los leucocitos ni de las plaquetas, el conteo de reticulocitos fue en general bajo. En el medulograma es evidente una intensa reacción eritronormoblástica con presencia de sideroblastos. Se descartó hemólisis porque no había ictero clínico, la estercobilina fecal fue normal y la supervivencia de los eritrocitos también. El resultado del estudio del metabolismo del Fe 59 nos indicó un bloqueo de la incorporación de Fe 59 a la protoporfirina, así como el almacenamiento prolongado en el S.R.E. El hierro sérico estaba elevado y en la biopsia hepática se encontró hemosiderosis. El funcionamiento hepático fue normal.

Llegamos a la conclusión que se trataba de una anemia hipocrómica hipersiderémica. La talasemia menor se descarta por el cuadro clínico y la ausencia de hemólisis intensa y de aumento de la hemoglobina A2; la intoxicación plúmbica se elimina fácilmente. Además se vio por la terapéutica que dicha anemia no era sensible a la piridoxina.

Con este diagnóstico el niño fue mandado a Alemania, a la clínica de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Humboldt para ver si se podía ampliar el estudio del caso y ensayar otros agentes terapéuticos.

Allí permaneció desde el 16 de septiembre de 1964 hasta el 21 de abril de 1965. Los exámenes que se le hicieron arrojaron igualmente una anemia considerable hipocrómica con una concentración hemoglobínica corpuscular media de 28,  $4\mu^3$  HCM: 23 $\gamma\gamma$ , volumen eritrocítico de 81.5 $\mu^3$  y el espesor promedio de los hematíes de 2,05 $\mu$  normal. Se señala una gran anisocitosis, poiquilocitosis, hipocromía, anisocromia y policromasia ligera. Además de esto existía una eliptocitosis sintomática. En el frotis, se encontraron eritrocitos basofílicos y punteados así como un normoblasto por 100 células. El número de reticulocitos de 2.6% un poco alto. La cifra de leucocitos y trombocitos normal sin ninguna característica especial. La eritrosedimentación normal. El hierro sérico de 211 microgramos%. Resistencia osmótica: inicio de hemólisis con 0.5% NaCl, terminó con 0.24% NaCl. La resistencia mecánica de los eritrocitos fue de 9.7% (lo normal hasta 16%), la resistencia mecánica de incubación 28% (normal hasta 30%). Es decir sin alteración patológica. Una prueba cruzada de hemólisis, incubando los hematíes del paciente con el suero de una

persona de control, con el mismo grupo sanguíneo, y los eritrocitos de dicha persona con el suero del paciente, dio como resultado también valores completamente normales. La supervivencia de los hematíes marcados con Cr51 fue normal.

La investigación de una serie de enzimas eritrocíticas glicolíticas y de coenzimas dio resultados bastante variados que no permitieron sacar conclusiones del porqué del trastorno del metabolismo del hierro. Esto debido al hecho de que tales pruebas solamente se pueden hacer cuando la reticulocitosis es apreciable. Se vio una glicolisis un poco aumentada, la actividad de hexoquinasa y de piruvatoquinasa algo elevadas. La Glucosa-6-PD un poco aumentada también y la fosfofructoquinasa algo baja. Al intentar medir las glutatión-reductasas, se vio que no era posible por existir una actividad alta del óxido de glutatión. El ATP se encontró en el límite inferior normal. En pruebas ulteriores no fue posible reproducir los valores anteriores. La electroforesis de la hemoglobina fue normal. La prueba de sobrecarga del triptófano para averiguar deficiencia de piridoxina fue normal y la determinación de plomo en orina negativa. En el medulograma, al sistema granulopoyético no mostró alteraciones, salvo una eosinofilia, pero existía un aumento considerable de la eritropoyesis y al parecer todos los estados de madurez hasta los eritroblastos policromáticos. Se vio también un aumento de sideroblastos. Tampoco se encontró una excreción elevada de porfirinas. Se llegó a la misma conclusión de nosotros que se trataba de una anemia sideroacrética. El tratamiento en dicho centro fue a base de transfusiones de sangre y suspensión de glóbulos. Se ensayó la desferrioxamina (Desferal, Ciba) pero el niño hizo manifes-

taciones alérgicas que obligaron a suspender la droga. También se usó prednisona combinada con un arabólico (nerobolil) sin resultado positivo.

Al volver a nuestro Servicio, el niño siguió con la misma sintomatología, presentando además un Pseudo Cushing, debido a la acción de los esteroides. De nuevo la terapéutica impuesta que fue similar a la referida anteriormente fue ineficaz. El padre pidió el alta y el niño después ingresó en otro Centro, donde falleció en diciembre de 1965, sin que haya mejorado su anemia y sin que se le hiciera el estudio necrópico.

#### COMENTARIOS

Desde el punto de vista clínico, las anemias sideroblásticas se nos presentan como anemias refractarias al hierro, como lo hace notar muy bien *Malassenet*,<sup>26</sup> con la característica que no tienen signos de sideropenia como son trastornos de las faneras y de las mucosas (síndrome de Plummer Vinson) y se acompañan de hepatoesplenomegalia. Con el tiempo aparecen las manifestaciones de hemocromatosis.

Sus características hematológicas fundamentales, cualquiera que sea el tipo de anemia hipocrómica hipersiderémica, con las siguientes:

Indíces de color y saturación bajos.

Concentración hemoglóbica corpuscular media disminuida, hemoglobina muy disminuida.

Hierro sérico alto, variando las cifras según los métodos empleados. Hemoglobina de tipo normal, siempre baja, fluctuando de un enfermo a otro. Hematíes: pueden estar bajos en número (lo más frecuente), normales y se han citado casos con cifras de hematíes por encima de los cinco millones.

Los eritrocitos son hipocrómicos en las láminas coloreadas, aún cuando esta hipocromía puede alternar con hematías hiperocrómicas que, a veces, predominan en el curso de la evolución hematológica de los pacientes. Se ve una gran poiquilocitosis, reticulocitosis normal o ligeramente elevada (2-3%) aunque en algunos casos puede elevarse aún más, si ello coincide con algún accidente hemolítico (a menudo post-transfusional) por lo demás ligero. Pueden encontrarse target cells de 2 a 5%. La resistencia osmótica aumentada o normal y la vida de los hematías es normal. Administrando Fe 59, la radioactividad se localiza preferentemente en el hígado en vez de la médula ósea, como sería lo normal, siendo a su vez más persistente. Asimismo el pase de este material radioactivo a los hematías está disminuido en relación con los individuos normales.

Se puede decir que el aclaramiento plasmático del hierro es rápido, que el "turnover" está aumentado pero que la captación de Fe 59 por los eritrocitos está disminuida. Todo esto pone de manifiesto la dificultad en la incorporación del hierro a la protoporfirina para sintetizar el heme que junto con la globina va a formar la molécula de hemoglobina. Los leucocitos son cualitativamente y cuantitativamente normales, pudiendo aumentar en presencia de una crisis hemolítica de las cuales no están exentos estos casos. *Heilmeyer*<sup>22</sup> refiere que el tipo refractario sideroblástico, en ocasiones, termina en leucemia por brotes mieloblásticos. Las plaquetas son normales en número, morfología y actividad funcional. La bilirrubina es normal en ausencia de hemólisis, aún cuando se eleva discretamente en los casos en que exista una hemólisis post-transfusional y estando

en relación la magnitud de la hiperbilirrubinemia con el grado mayor o menor de insuficiencia hepática.

El estercobilinógeno fecal es normal o a veces alto cuando existe alguna hemólisis. Una característica muy interesante de estas anemias es lo que se ha llamado eritropoyesis ineficaz<sup>21, 22, 32, 22</sup> entendiéndose por tal una hemólisis intramedular que se traduce por una elevación de estercobilinógeno fecal con un tiempo de supervivencia del hematíe marcado con Cr51 normal.

En la médula ósea, existe una hiperactividad eritropoyética con predominio eritroblástico y aumento de los sideroblastos, algunos con gran cantidad de material ferruginoso en forma de gránulos dispuestos frecuentemente en corona alrededor del núcleo de los eritroblastos, detectable por la coloración de azul de prusia (sideroblastos "en anillo"). Es bueno recordar que los eritroblastos normales pueden contener gránulos sideróticos pero, en estas anemias, lo típico es la disposición perinuclear de dichos gránulos.

*Bessis y Breton-Gorius*<sup>2, 3, 5</sup> en una serie de artículos, describen los aspectos de los sideroblastos normales y patológicos al microscopio electrónico. Ellos concluyen que todos los eritroblastos normales contienen algo de hierro en forma de moléculas de ferritina dispersas o dispuestas en acúmulos (éstos son los que se ven como gránulos con la coloración de Perls). También se encuentra hierro en las mitocondrias en gránulos o como polvo ("micelas ferruginosas"). Este hierro intramitocondrial, que se coloca entre las crestas de estas estructuras, solamente se ve en las anemias hipocrómicas hipersiderémicas. Como las mitocondrias se disponen habitualmente alrededor del nú-

cleo, esto explica el porqué de la disposición en anillo de los gránulos de hierro en los sideroblastos.

Además, en la médula ósea, los demás sistemas son normales, aunque a veces, el granulopoyético muestra una ligera hiperplasia, coincidiendo con alguna actividad hemolítica.

Se distinguen dos grandes grupos de anemias hipocrómicas hipersiderémicas, la forma idiopática o primaria que comprende a su vez la variedad hereditaria y la no hereditaria (o adquirida) y la forma secundaria.

La forma idiopática hereditaria se presenta en adolescentes y adultos varones. Según *Mollin*<sup>28</sup> el cuadro hematológico recuerda el de la talasemia de la cual se diferencia porque no hay hemoglobina fetal o muy poca, la hemólisis es discreta y la hemoglobina A2 no está elevada.

En la literatura, se han presentado varios estudios de la variedad hereditaria.<sup>9, 7, 16, 22, 23, 24, 30</sup> La mayor parte de las veces el número de casos recopilados no es suficientemente grande para poder establecer con seguridad el tipo de herencia. Ultimamente, *Lozowsky* y *Hall*<sup>23</sup> realizaron una encuesta hematológica minuciosa en una familia de 110 personas en 4 generaciones, siendo 10 los que mostraron anomalías de la morfología de los eritrocitos. Ellos concluyen que la herencia es parcialmente recesiva ligada al sexo. Las mujeres portadoras pueden no mostrar alteraciones de los hematíes o sí tener dimorfismo eritrocítico y sideroblastos en la médula pero sin anemia.

El tipo de anemia de nuestro paciente luce corresponder a la forma hereditaria por el sexo, por la edad, por sus alteraciones hematológicas y su carácter refractario, aunque no podemos

afirmarlo. Sin embargo, señalaremos que uno de nosotros está estudiando una de las hermanas del paciente, habiendo encontrado en ella algunas manifestaciones de la anemia hipocrómica hipersiderémica lo que apoyaría aún más el carácter hereditario.

También en la forma primaria de anemia sideroblástica se distingue otra variedad, idiopática, no familiar, refractaria, que ocurre principalmente en personas de ambos sexos de edad bastante avanzada. *Mac Gibbon* y *Mollin*<sup>25</sup> en 35 casos señalan que la edad promedio es de 70 años y que el 60% son de sexo femenino. *Bernard* y cols.<sup>1</sup> discuten 6 observaciones personales y revisan 27 casos de la literatura. También insisten en la edad que para ellos es después de los 50 años. La anemia puede ser normocrómica moderadamente macrocítica, a veces con leucopenia y neutropenia. En la variedad secundaria hemos señalado en la primera parte del trabajo las posibles causas según la clasificación de *Mollin*.<sup>28</sup> La anemia no es típicamente hipocrómica pero siempre hay en la lámina de sangre periférica hematíes hipocrómicos. A menudo, se encuentran macrocitos y también se presenta una ligera leucopenia con trombocitopenia. Ocurre en ambos sexos. *Mac Gibbon* y *Mollin*<sup>25</sup> analizan 35 pacientes. El diagnóstico se basa en el hallazgo de otra enfermedad asociada.

Tanto en una como otra variedad, la primaria idiopática hereditaria o no, y la secundaria se han descrito casos que responden a la administración de piridoxina (sensibles a la piridoxina). El primer trabajo descrito ha sido el de *Harris* y cols.<sup>21</sup> *Gehrmann*<sup>18</sup> diferencia aquellos que para él verdaderamente presentan una deficiencia de piridoxina de los que responden a la piridoxi-

na sin ser verdaderamente deficientes. Además se debe distinguir entre la forma hereditaria que responde a la piridoxina (anemia sideroblástica hereditaria) y la adquirida (anemia refractaria sideroblástica) que también responde a ella. El cuadro clínico y hematológico de estos enfermos es indiferenciable de la anemia sideroblástica en general.

En algunos parece existir verdaderamente una deficiencia genuina de piridoxina pero en otros no. También a menudo la respuesta hematológica a la vitamina B6 es parcial, siendo necesario usar dosis altas del medicamento, (por ejemplo: 300-500 mg./día). Nuestro paciente no respondió a la piridoxina. *Zittoun y cols.*<sup>22</sup> en 15 casos de anemia sideroblástica idiopática no familiar llegan a la conclusión que el trastorno del metabolismo de la vitamina B6 es secundario y no la causa de la enfermedad y señalan que en estas anemias son mayores los requerimientos de ácido fólico y de vitamina B6 debido a la gran hiperplasia medular, hecho que también se ha comprobado en anemias hemolíticas. *Mac Gibbon y Mollin*<sup>25</sup> apuntan que en la forma primaria idiopática, la deficiencia de B6 y/o de ácido fólico no puede ser la causa básica de la anemia sideroblástica.

Por otra parte, se han visto casos de anemia sideroblástica típica por administración combinada de drogas antituberculosas que, como sabemos, actúan como antagonistas de la piridoxina. *Vierwilghen y cols.*<sup>21</sup> describen 5 ejemplos de pacientes tuberculosos que recibían PAS e isoniacida y que mostraron anemia sideroblástica cuando se le añadió cicloserina y/o pirazinamida al tratamiento anterior. Las alteraciones hematológicas desaparecieron al suspender las dos últimas drogas no dejando de dársele PAS y/o isoniacida.

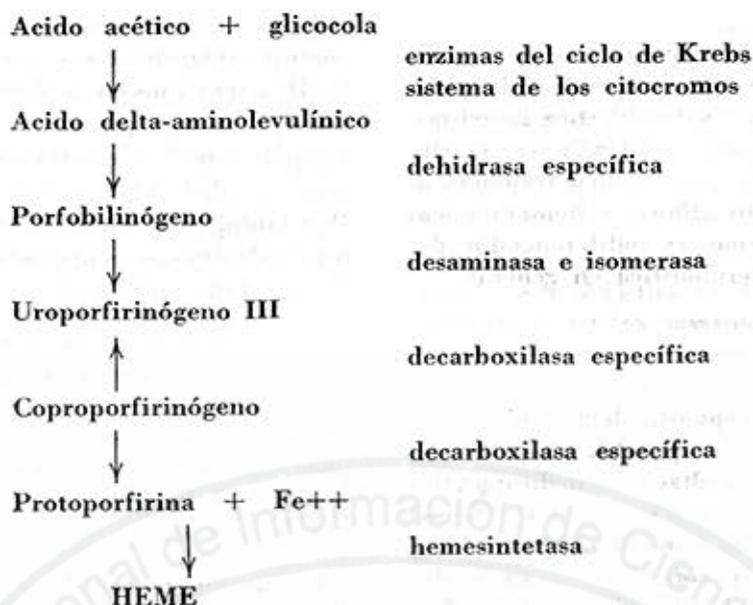
*Dameshek*<sup>11</sup> señala el parecido de las anemias sideroblásticas con el síndrome de Di Guglielmo en su forma crónica y *Dacie y cols.*<sup>19</sup> piensan que la forma idiopática no hereditaria no es más que una variedad crónica de eritromielosis. Por tanto, para algunos, estas anemias hipersiderémicas representarían verdaderos estados preleucémicos.

Para explicar el mecanismo patogénico de las anemias hipocrómicas hipersiderémicas, se habla de un bloqueo de la incorporación del hierro en la protoporfirina para formar el heme. La síntesis del heme se puede esquematizar de la manera siguiente:<sup>12, 13, 14, 15</sup>

La protoporfirina hemoglobínica es sintetizada en el organismo a expensas de dos precursores que son el ácido acético y la glicocola. El ácido acético es transformado por intermedio del ciclo tricarbónico de Krebs en ácido succínico. Este es activado por la coenzima A y se combina con la glicocola, que a su vez ha sido activada por el fosfato de piridoxal (forma activa de la piridoxina) para formar el ácido delta-aminolevulínico.

Dos moléculas de ácido delta-aminolevulínico se condensan para dar un derivado monopirrólico, el porfobilinógeno, precursor común de las porfirinas. La unión de 4 moléculas de este cromógeno dará el uroporfirinógeno. Este, por decarboxilación, origina el coproporfirinógeno que se transforma a su vez por decarboxilación y oxidación en protoporfirina. Esta última se une al hierro bivalente para constituir el heme.

Estos pasos metabólicos están condicionados por distintos sistemas enzimáticos, que podemos esquematizar del modo siguiente:



La hemesintetasa ha sido llamada "enzima de Goldberg", quien fue el que la descubrió.<sup>10</sup>

Según *Heilmeyer*,<sup>12</sup> el plomo que produce anemia sideroblástica como vimos en la clasificación de *Mollin*<sup>28</sup> deprime la síntesis del heme en tres fases de ésta, inhibe la dehidrasa que interviene en la formación del ácido delta-aminolevulinico, ataca también a la decarboxilasa que transforma el coproporfirinógeno en protoporfirina y a la hemesintetasa. En la anemia sideroblástica idiopática hereditaria, el bloqueo de la síntesis del heme sería por inhibición de la decarboxilasa que forma la protoporfirina a partir del coproporfirinógeno, según *Garby* y cols.<sup>16</sup> y *Heilmeyer*.<sup>12</sup> Parece ser que la falta de actividad de esta enzima o su defecto sería hereditaria. *Bessis* y *Jensen*<sup>4</sup> anotan que además, en algunos pasos de la biosíntesis, se requieren mitocondrias intactas o productos derivados de ellas y que posiblemente estas sean necesarias para el transporte del hierro a partir de

sitios extracelulares y/o células reticuloendoteliales hasta los normoblastos o reticulocitos. Además *Goldberg*<sup>20</sup> ha demostrado que las mitocondrias contienen cerca del 80% de la actividad de la hemesintetasa y que por tanto estos organelos intracelulares juegan un papel importante en la síntesis del heme. Las anemias sideroblásticas son en definitiva un grupo complejo de entidades, de patogenia variada, con trastornos de la síntesis del heme que se presentan en diferentes pasos de ésta, que puede ser quizás por un error congénito del metabolismo (forma hereditaria idiopática) o producido por un proceso maligno (enfermedad de Di Guglielmo) o por una intoxicación (plomo) o debida a drogas (medicamentos antituberculosos). El tratamiento en estos pacientes depende de la causa en la variedad secundaria, en las formas idiopáticas es en general poco satisfactorio. El enfermo que estudiamos se mostró resistente a todos los antianémicos mejorando solamente con las transfusio-

nes de sangre. *Mac Gibbon y Mollin*<sup>25</sup> consideran que en la forma secundaria obtuvieron mejores resultados con respuesta hematológica, combinando la piridoxina al ácido fólico. También hemos visto que hay casos que son piridoxinosensibles. La desferrioxamina se usa en el tratamiento de la hemosiderosis.

#### RESUMEN

Se presenta, por primera vez en nuestro medio, un caso de anemia hipocrómica hipersiderémica (sideroblástica) en un paciente de sexo masculino de 10 años de edad. El estudio del metabolismo del Fe<sup>59</sup> mostró un aclaramiento plasmático rápido y una incorporación en los hematíes muy baja con almacenamiento prolongado en el SRE. La supervivencia de los hematíes medida por el Cr 51 fue normal. Se encontraron gran número de sideroblastos en la médula ósea y hemosiderosis en la biopsia hepática. No hubo excreción aumentada de las porfirinas urinarias. Estudios enzimáticos de los eritrocitos no fueron concluyentes. No se pudo precisar la etiología del proceso por lo que se estima que pueda tratarse de la forma idiopática, posiblemente hereditaria. Se usaron prácticamente todos los antianémicos sin resultado. No hubo respuestas con la piridoxina.

#### SUMMARY

A case of a 10 years old boy with hypochromic hypersideremic anemia is described for the first time in our country. Radioactive iron studies showed an increased rate of turnover with rapid

clearance and slow incorporation into the red cells. Bone marrow showed hyperplasia erythroblastic with sideroblasts in large number. Liver biopsy showed haemosiderosis. Radioactive chromium studies indicated a normal red-cell survival.

The urinary excretion of porphyrins was normal. Studies of the activity of some enzymes associated with glycolysis were not conclusive.

The etiology in this case is unknown but we think this is an hereditary type. No response was obtained to treatment with all antianemic drugs and the anemia was not pyridoxine responsive.

#### RESUME

Nous présentons pour la première fois dans notre pays, un enfant du sexe masculin, âgé de 10 ans, qui était atteint d'anémie hypochrome hypersidérémique. L'étude du métabolisme du fer<sup>59</sup> a montré la fuite rapide du fer hors du plasma et une incorporation érythrocytaire basse avec fixation prolongée dans le SRE. Il existait une sidéroblastose important dans la moëlle osseuse. La biopsie hépatique a révélé une hémosidérose. L'excrétion urinaire des porphyrines n'était pas augmentée. Nous n'avons pas pu préciser l'étiologie de la maladie et nous croyons qu'il s'agit de la forme héréditaire idiopathique. L'étude des enzymes érythrocytaires ne donna pas de résultats définitifs. Nous avons aussi utilisé dans ce cas tous les agents antianémiques sans résultats. L'anémie ne répondit pas non plus à la pyridoxine.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bernard, J.; Lortholary, P.; Lévy, J. P.; Boiron, M.; Najean, Y.; et Tanzer, J.: Les anémies normochromes sidérolastiques primitives, *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 3: 723, 1963.
- 2.—Bessis, M. C. and Breton-Gorius, J.: Ferritin and ferruginous micelles in normal erythroblasts and hypochromic hypersidermic anemias, *Blood*, 14: 423, 1959.
- 3.—Bessis, M. C. et Breton-Gorius, J.: Différences entre sidérolastes normaux et pathologiques. Etude au microscope électronique, *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 2: 629, 1962.
- 4.—Bessis, M. C. and Jensen, W. N.: Sideroblastic anaemia, mitochondria and erythroblastic iron, *Brit. J. Haemat.*, 11: 49, 1965.
- 5.—Bessis, M. C. and Breton-Gorius, J.: Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy: A Critical Review, *Blood*, 19: 635, 1962.
- 6.—Bjorkman, S. E.: Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. A study of four cases, *Blood*, 11: 250, 1956.
- 7.—Caroli, J.; Bernard, J.; Bessis, M.; Combrisson, A.; Malassenet, R. et Breton, J.: Hémochromatose avec anémie hypochrome et absence d'hémoglobine anormales; étude au microscope électronique, *Presse Méd.* 65: 1991, 1957.
- 8.—Cooley, T. B.: A severe type of hereditary anemia with elliptocytosis. Interesting sequence of splenectomy, *Amer. J. Med. Sci.*, 209: 561, 1945.
- 9.—Dacie, J. V.: The haemolytic anaemias: Congenital and acquired, p. 130, Churchill, London, 1954.
- 10.—Dacie, J. V.; Smith, M. D.; White, J. C. and Mollin, D. L.: Refractory normoblastic anaemia: A clinical and haematological study of seven cases, *Brit. J. Haemat.*, 5: 56, 1959.
- 11.—Dameshek, W.: Sideroblastic anaemia: Is this a malignancy?, *Brit. J. Haemat.*, 11: 52, 1965.
- 12.—De Castro del Pozo, S.: Anemias hipocrómicas hipersiderémicas, *Rev. Clin. Españ.*, 89: 1, 1963.
- 13.—Gajdos, A.: Les Anémies hypochromes hipersiderémiques, *Le Sang*, 29: 441, 1958.
- 14.—Gajdos-Torok, M.; Gajdos, A. et Bénard, H.: Etude par le fer radioactif de l'enzyme catalysant la biosynthèse de l'hème, *Le Sang*, 30: 459, 1959.
- 15.—Gajdos, A. et Gajdos-Torok, M.: Etude "in vitro" de la cinétique des différentes étapes de la synthèse de l'hème para les globules rouges au cours des anémies et des polyglobulies, *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 2: 563, 1962.
- 16.—Garby, L.; Sjölin, S. and Vahlquist, B.: Chronic refractory hypochromic anaemia with disturbed haem-metabolism, *Brit. J. Haemat.*, 3: 55, 1957.
- 17.—Gelpi, A. P. and Ende, N.: An hereditary anemia with hemochromatosis. Studies of an unusual hemophatic syndrome resembling thalassemia, *Amer. J. Med.*, 25: 303, 1958.
- 18.—Gehrmann, G.: Pyridoxine-responsive anaemias, *Brit. J. Haemat.*, 11: 86, 1965.
- 19.—Goldberg, A.: The enzymic formation of haem by the incorporation of iron into protoporphyrin; importance of ascorbic acid, ergothioneine and glutathione, *Brit. J. Haemat.*, 5: 150, 1959.
- 20.—Goldberg, A.: Sideroblastic anaemia: A commentary, *Brit. J. Haemat.*, 11: 114, 1965.
- 21.—Harris, J. W.; Whittington, R. M.; Weisman, R. and Horrigan, D. L.: Pyridoxine responsive anemia in the human adult, *Proc. Soc. exp. Biol.*, (N. Y.), 91: 427, 1956.
- 22.—Heilmeyer, L.; Emmrich, J.; Hennemann, H. H.; Keiderling, W.; Lee, M.; Bilger, R. and Schubothe, H.: Über eine chronische hypochrome anämie bei zwei geschwistern auf der grandlage einer eisenverwertungsstörung (Anaemia hypochromica sideroachrestica hereditaria), *Folia haemat.* (Frankfurt), N. F., 2: 61, 1958.
- 23.—Losowsky, M. S. and Hall, R.: Hereditary sideroblastic anaemia, *Brit. J. Haemat.*, 11: 70, 1965.
- 24.—Lukl, P.; Wiedermann, B. and Barborik, M.: Hereditäre leptocytanämie bei mähnern mit hamochromatose, *folia haemat.* (Frankfurt), N. F., 3: 17, 1958.
- 25.—Mc Gibbon, B. H. and Mollin, D. L.: Sideroblastic anaemia in man: observations on seventy cases, *Brit. J. Haemat.*, 11: 59, 1965.
- 26.—Malassenet, R.: Les anémies hypochromes avec hypsiderémie, *Le Sang*, 29: 486, 1958.
- 27.—Mills, H. and Lucia, S. P.: Familial hypochromic anemia associated with postsplenectomy erythrocytic inclusion bodies, *Blood*, 4: 891, 1949.
- 28.—Mollin, D. L.: Introduction: sideroblasts and sideroblastic anaemia, *Brit. J. Haemat.*, 11: 41, 1965.
- 29.—Rundles, R. W., and Falls, H. F.: Hereditary (sex-linked) anemia, *Amer. J. Med. Sci.*, 211: 641, 1962.
- 30.—Verloop, M. C. and Rademaker, W.: Anaemia due to pyridoxine deficiency in man, *Brit. J. Haemat.*, 6: 66, 1960.
- 31.—Verwilghen, R.; Reybrouck, G.; Callens, L. and Cosemans, J.: Antituberculous drugs and sideroblastic anaemia, *Brit. J. Haemat.*, 11: 92, 1965.
- 32.—Zittoun, R.; Gajdos, A.; Najean, Y.; Lemonnier, A. et Bousser, J.: Les anémies sideroblastiques idiopathiques acquises. Etude cytotologique, cytochimique et métabolique, *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 5: 862, 1965.