

HEMOCROMATOSIS

Informe de un Caso, el Primero Demostrado Histológicamente en Nuestro Medio

Por: DR. ÓSCAR RAUDALES

Hace ya casi un siglo que comenzó a darse individualidad clínica a la Hemocromatosis. En 1865, Trousseau (1) mencionó por primera vez la "Diabetes Bronceada", considerándola como un tipo particular de la diabetes con pigmentación; es a causa de esta asociación inicial que muchos han considerado como básica la presencia de diabetes en la Hemocromatosis. Actualmente se acepta como muy frecuente la aparición de diabetes pero no necesaria para afirmar el Síndrome. En 1889, Recklinghausen (1) ideó el término hemocromatosis, porque creyó que el origen de los pigmentos —hemosiderina y hemofusina— era la sangre; es a partir de esta época en que la enfermedad hepática se considera como elemento central del proceso. En 1935, Sheldon (8, 9) planteó la posibilidad de que el problema fundamental consistiera en un error congénito en el metabolismo del hierro, teoría que prevalece en la actualidad; ésto fue propuesto antes de que se estableciera la relación familiar. En 1942, Balfour (10) posiblemente basado en el hecho de que las mujeres menstruantes (6, 7) no padecen la enfermedad, sugirió el tratamiento por la flebotomía; pero fueron Davis y Arrowsmith (5) quienes en 1952 realizaron este tratamiento con éxito. Finalmente en el aspecto histórico, MacDonald y Mallory (1) han planteado la duda sobre si es en efecto un error congénito del metabolismo y sugieren como causa probable algunas alteraciones dietéticas.

La absorción diaria de hierro es mínima, aproximadamente 1 mlgr. y la cantidad total del organismo 4 a 5 grs.; de los cuales 2.5 a 3 grs. se encuentran en los glóbulos rojos y 1.5 grs. almacenados, especialmente en el hígado como ferritina. Por otra parte se sabe que, excepción hecha de las mujeres en vida sexual activa que pierden hierro a través de las hemorragias menstruales y del parto y por la leche, no hay vía fisiológica de eliminación del exceso de hierro, de tal manera que debe haber un mecanismo que limite la absorción, puesto que de lo contrario se produciría el almacenamiento. En la hemocromatosis hay precisamente depósito excesivo de hierro en forma de hemosiderina y ferritina, por exceso de absorción, que puede llegar a 2 ó 3 mlgrs. diarios (8) por alteraciones en el mecanismo que controla la absorción: de allí surgió la teoría del "bloqueo" (1) (Mc Cance 1937), que consiste en suponer que a nivel del duodeno y yeyuno debe existir un factor que limite la absorción. Se supone que la mucosa intestinal elabora una proteína, la apoferritina (Granick 1946) (1) que se une al hierro para formar la ferritina, que es la forma en que es absorbido; por alguna razón al disminuir los requerimientos habrá menos apoferritina disponible.

En todos los casos en que hay almacenamiento de hierro, este proviene necesariamente del exterior, el mecanismo íntimo en cada caso no está dilucidado.

Hemocromatosis idiopática: Causa desconocida.

Hemocromatosis secundaria: (Anemias refractarias por menor utilización con mayor absorción, con o sin aporte exógeno de hierro en forma de transfusiones o por vía oral (1, 10, 12, 13).

Hemocromatosis exógena: Transfusiones, abuso terapéutico de los compuestos de hierro y factores dietéticos (Bantús) (1, 12).

Por otra parte se ha pensado que el trastorno no sea solamente a nivel de la mucosa intestinal sino que interesa a todas las células del organismo, produciendo avidez para el hierro (3). Recientemente han sido comunicados muchos casos de presentación familiar, lo que viene a apoyar la creencia de que existe un factor genético determinante. Por el contrario, el hecho de que la hemosiderosis sea más frecuente en cirróticos y que en algunas zonas donde la alimentación contiene grandes cantidades de hierro (África del Sur, hasta 200 mlgrs. por día), sean frecuentes la cirrosis y la hemosiderosis, hace suponer que el mismo factor que produce la cirrosis conduce a la hemosiderosis y que se trata de un factor dietético; esto es defendido especialmente por MacDónald (1).

La cirrosis ha sido uno de los criterios más firmes, al grado que la mayoría consideran que no es aceptable la hemocromatosis sin cirrosis; actualmente, sin embargo, en que ya empiezan a diagnosticarse casos incipientes, suele no existir cirrosis, porque el tiempo para su desarrollo ha sido insuficiente. Por las razones mencionadas se ha considerado la biopsia hepática como el único método aceptable de diagnóstico seguro (2, 3, 9, 11), lo que tampoco es verdad puesto que en ausencia de cirrosis hay otras causas de depósito de hierro en el hígado: Kwashiorkor, alcoholismo, anemias refractarias, sin hemocromatosis.

Recientemente se ha dudado que el hierro tenga la capacidad para lesionar el hígado y conducir a la cirrosis, hay algunos indicios en sentido contrario: se ha observado depósito de hierro con fibrosis en hermanos de hemocromatosos, la cirrosis en el hemocromatosis es diferente, con poca alteración en las pruebas funcionales (7, 12) y finalmente la mejoría que se observa en el tratamiento por la flebotomía.

Existen muchos aspectos no aclarados en la hemocromatosis, uno de ellos es la diferenciación con la hemosiderosis y cirrosis pigmentaria. Arbitariamente se dice que la hemosiderosis difiere solamente en grado y que no debe acompañarse de lesiones parenquimatosas (1, 2). En cuanto a la cirrosis pigmentaria se exige que debe la cirrosis preceder a las alteraciones por almacenamiento del hierro. Estas divisiones son frecuentemente artificiales (11, 13) y es posible que el mecanismo de producción sea similar en los tres casos.

INFORME DE UN CASO

Hombre de 40 años, motorista, originario de San Buenaventura, F. M. Ingresa al Servicio de Medicina de Hombres de H. G. S. F., el 3-X-62, con antecedentes de anorexia, astenia y adelgazamiento moderados desde tres meses antes. Se encontró hepatomegalia, cuatro traveses de dedo abajo del borde costal derecho. Se le hizo diagnóstico de cirrosis hepática. El paciente rehusó permanecer interno en la sala.

El 8-XI-62, regresa con la misma sintomatología, pero más acentuada; además, da sensación de pesadez post prandial y "Hematemesis matutina" desde 20 días antes.

Presentaba pigmentación y petequias en cara y miembros desde 3 ó 4 meses antes de su último ingreso. No hubo fiebre, prurito o ictericia. En octubre de 1960 fue internado en otro hospital, en acidosis, con diarrea y vómitos que se presentaron después de tres días de ingerir bebidas alcohólicas; la reserva alcalina fue de 25 vol. % leucocitos 9.800, G. R.' 6.160.000, Hemoglobina 19.5 grs. El 16-X-62, **Welch-Stuart** aglutinación al 1:160. Su madre murió de cáncer del estómago. Era alcohólico marcado.

Sujeto pícnico, en edad media, P A 120-70, pulso de 106 X m., respiraciones 20/m. T. 37.45 C. La lengua era rojiza., en el tórax se encontraron telangiectasias; el abdomen globoso, con venas ingurgitadas en el epigastrio. No se encontró onda líquida; ti borde hepático a cuatro travezos de dedo debajo del borde costal, era liso y renitente. En los **miembros** inferiores se encontraron **telangiectasias** y manchas parduzcas.

El **5-XI-62**: leucocitos, 5.400 . **Hgb., 14.9** grs.; Hematócrito, 56 ce. El 9-XI-62: leucocitos, 8.000; Hgb., 17 grs ; hematócrito, 56 ce; T, di? Protrombina, 58' (11.5%); N N P, 21 mlgrs.; glucosa, 95%; creatinina, 1.65 mlgrs.% **bilirrubina** total, 2.60 mlgrs.; directa, 2 mlgrs.; indirecta, 0.60 mlgrs.; turbidez del timol, 6 U; cefalín-colesterol, + + , El 15-XI-62: R X. **Tránsito** esofágico: várices de mediano calibre, bazo hipertrofiado. Diagnóstico: Hipertensión portal. Acigografía: No aporta datos de importancia.

El 21-XI-62: leucocitos, 7.300; Hgb., 15 grs-; hematócrito, 56 ce; T. de Protrombina, 24' (**39%**). El **23-XI-62**: leucocitos, 11.400; Hgb., 18 grs.; hematócrito, 54 ce.; B-3819. La estructura hepática se encuentra alterada por proceso fibroso difuso con moderada tendencia a la formación de **nodulos** (Fig- 1). Los hepatocitos muestran gruesos granulos de pigmento dorado, que toman intensamente color **azul** con el ferrocianuro de potasio. (Fig. 2) ; el pigmento **también** se encuentra libre en el tejido fibroso.

El ÜO-XI-62 fue dado de alta, reingresando **nuevamente el** 14-XII-63, oligúrico, con **derrame ascítico**.

Di-1 **15** al 20-XII-62: Hgb., 19 grs.; **hematócrito**, 64 ce; T. de protrombina, 17' (69%); glucosa, 104 mlgrs.; **turbidez del timo**, **5,8 U**; **bilirrubina**, 1 mlgrs. indirecta, 2.1 mlgrs. %; **proteína** torales, 7.9 grs. %.

El 27-XII-62: Citología de líquido ascítico: Hay abundantes células neopláticas positivo IV- adenocarcinoma.

El **10-1-63**; biopsia de piel del antebrazo: No se demostró hierro, sólo existen algunos granulos de pigmento **melánico**.

Fue tratado con Dromoran, **Navidrex**, Vitamina K, Naftionine y sueros glucosa y fisiológico.

El paciente murió fuera del hospital. No se practicó autopsia,

C O M E N T A R I O

Nuestra creencia en el caso presentado corresponde a una Hemocromatosis Idiopática, las únicas posibilidades de confusión son la hemosiderosis idiopática, que podemos descartar si aceptamos que en ésta no hay lesiones parenquimatosas como la cirrosis pigmentaria, que es más difícil de descartar; pero hay datos en contra de ella: que las alteraciones del Hematócrito y las cifras de hemoglobina estaban alteradas desde dos años antes, que dos hermanos tienen una discreta pigmentación cutánea muy parecida a la que tenía el paciente y que la cirrosis no parece haber precedido a la pigmentación. En este sentido serán sometidos a investigación todos 1M miembros de esta familia en el afán de descubrir algún caso incipiente. El paciente no fue tratado por flebotomía: sin embargo, BU estado no permitía abrigar esperanzas, puesto **que** es frecuente que los depósitos de hierro sean de 22 a 40 grs. y las sangría) en el mejor de los casos hubieran eliminado uno o dos grs. en el periodo de vida que tuvo después del diagnóstico. Las repetidas dosificaciones de glucosa fueron siempre normales, no había diabetes abierta, era necesario practicar una **prueba** de tolerancia la glucosa para descartar posible lesión del páncreas endocrino.

Desde el punto de vista de! diagnóstico, sobre todo en el de la detección de casos precoces, **los elementos** útiles son pocos. Las cifras de hierro sérico igual que el hierro unido a la proteína no son seguros, hay cifras elevadas sin que haya alteraciones y viceversa. La biopsia de piel tampoco es muy útil, como puede verse en nuestro propio caso, en la cual no pudo demostrarse hierro.

Finalmente, el **hecho** de que alrededor de un 20% de los hemocromatosos **desarrollen** hepatomas, es de máximo interés, especialmente con un estudio citológico **positivo**. Es evidente por la rápida evolución final que el paciente debe haber sufrido una complicación de las que suelen presentarse al final de la cirrosis, trombosis de la porta o tumor hepático. Sin embargo, las imágenes citológicas no son muy sugestivas de malignidad.

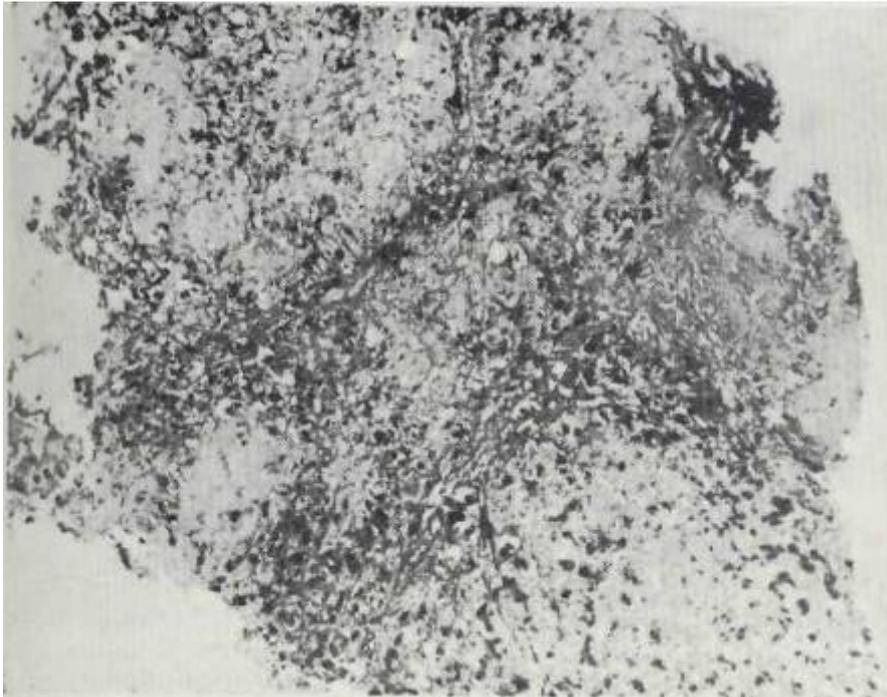


Fig. 1.—Obsérvense las hondas de tejido fibroso, que **Reparan** nodulos de diferente tamaño (x 100)

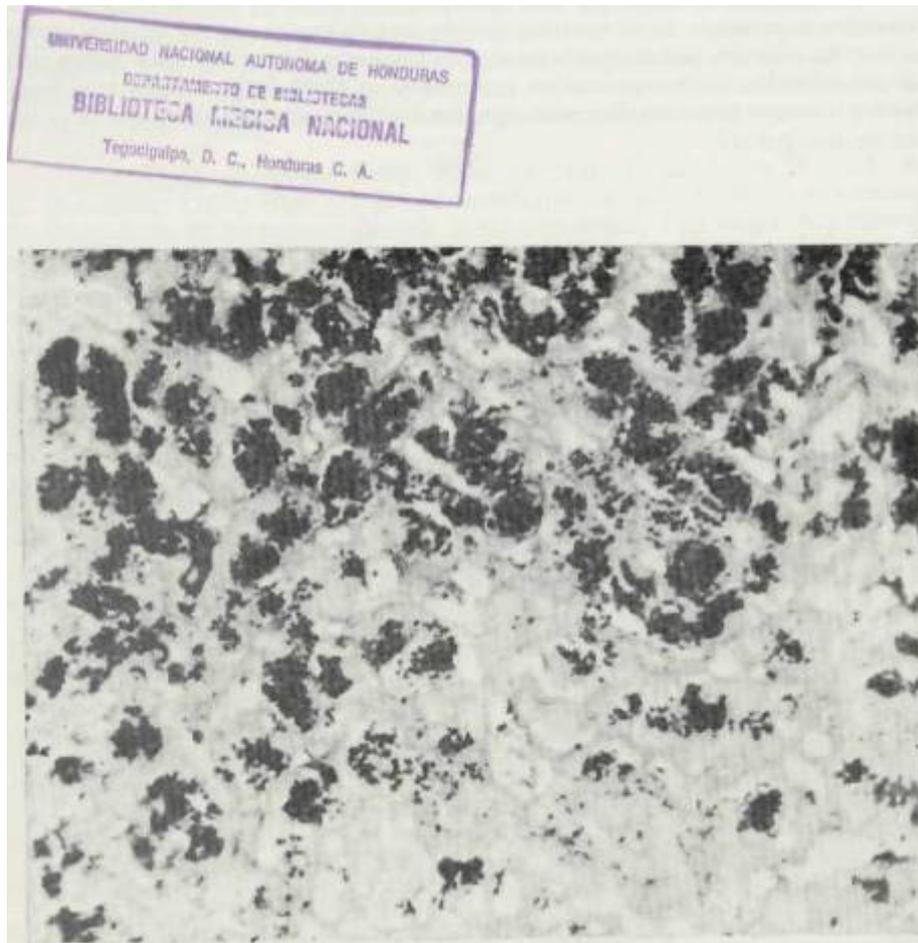


Fig. 2.—El citoplasma de las células hepáticas está cargado de gran cantidad de granulos de pigmento. Ese pigmento está casi exclusivamente dentro del citoplasma. Azul de Prusia (x 450)

B I B L I O G R A F Í A

- 1.—Mac donald, R. H. Idiopathic Hemachromatosis. A variant of portal cirrhosis and Idiopathic hemosiderosis. Archives of Int. medicine 107:606-16, 1961.
- 2.—Brick, I. B. Liver histology in six asymptomatic siblings in a family with hemochromatosis; genetic complications. Gastroenterology 40:210-14, 1951.
- 3.—Frey, W. G. Milne, j., Johnson, G. B. y Ebaugh, F. B. Management of familial hemochromatosis. New England Journal of Medicine 265:7-12, 1961.
- 4.—Byrd, R. B. y Cooper, T. Hereditary iron-loading- anemia with secondary hemochromatosis. Annals of internal Medicine 55:103-123, 1961.
- 5.—Grosberg, Saul J. Hemochromatosis and heart failure: presentation of a case with survival after three years treatment by repeated venesection. Annals of internal medicine 54:550-59, 1961.
- 6.—Wasi P, y Bloch, M. Idiopathic hemochromatosis in menstruating¹ women. Archives of internal Medicine 109:585-88, 1962.
- 7.—Fing, M. J. Idiopathic hémochromatosis (Informe de un caso en una mujer menstruante). Archives of Internal Medicine 10:579-S4, 1962,
- 8.—More about iron. The Lancet marzo 10-1962.
- 9.—Johnson, G. B y Frey, W. G. Familial aspects of Idiopathic hemochromatosis. JAMA 179:747-751, 1962.
- 10.—Kalk, H. Siderofilia (Hemochromatosis) Medicina Alemana. Vol. II, marzo 1962.
- 11.—Zimmerman, H. J. Chomet, B., Kulesch, M. H., Mcworther, C. A. Hepatic hemosiderin deposits. Archives of internal Medicine 107:494-503, 1961.
- 12.—Ley, A. B. The management of hemochromatosis. The Medical Clinics of North America 44:789-99, 1960.
- 13.—Popper & Schaffner. Liver: Structure and function. Mc Braw-Hill, 1957.