

Anemia Sideroacrística Piridoxino sensible

Drs. Exequiel González G.*, Sergio Cereza O.**, Darío Ramos G.**, Próspero Arriagada S.**

Las anemias sideroacrísticas, también denominadas anemias sideroblásticas, que pueden mostrar recuperación total o parcial con la administración de dosis elevadas de piridoxina, presentan una incidencia excepcionalmente baja dentro de los desórdenes hematológicos. En efecto, desde la clásica presentación de Harris y col., en 1956⁷, no se han descrito más de 100 casos en la literatura.

Las características hematológicas que presentan están, sin embargo, lo suficientemente bien establecidas como para permitir un diagnóstico sin grandes dificultades. Ellas serían:

1. Anemia hipocrómica de intensidad variable, con población eritrocitaria dimórfica en los extendidos de sangre periférica.
2. Recuento reticulocitario bajo.
3. Hiperferremia con tasas elevadas de saturación de la transferrina.
4. Hiperplasia eritroide, al mielograma, con presencia de eritroblastos patológicos con gránulos de hierro distribuidos formando una corona perinuclear. Ocasionalmente maduración megaloblástica asociada.
5. Hemosiderosis claramente detectable en médula, hígado y otros órganos.
6. Ausencia de hemoglobinas anormales (lo que las diferencia de la Talasemia).
7. Grado variable de eritropoyesis inefectiva.
8. Hepato y esplenomegalia de magnitud variable.
9. Recuperación, a lo menos parcial, con la administración de piridoxina.

*Sección Hematología, Servicio y Departamento de Medicina, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

**Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Gmo. Grant Benavente, Concepción.

La oportunidad de haber atendido en la Policlínica de Hematología y en el Servicio de Pediatría del Hospital Gmo. Grant B. a dos niños portadores de una anemia que se encuadraba dentro de las características antes enunciadas nos indujeron a hacer esta presentación.

CASOS CLINICOS

CASO N° 1 - L.S.L. Sexo masculino

Consulta por primera vez, en febrero de 1975, a la edad de 6 años.

Antecedentes: parto en Lota, sin incidentes. Periodo de recién nacido normal. La madre nota que desde el año de edad aparece palidez terrosa. Sin antecedentes de sangramiento, no hay tampoco antecedentes familiares de anemia hemolítica. Madre y padre, aparentemente sanos.

Ha sido hospitalizado en numerosas oportunidades en Lota por un cuadro de anemia, habiendo recibido transfusiones periódicas y terapia con hierro sin objetivarse mejoría de su cuadro clínico.

Después de su última hospitalización en Lota por recidiva de su enfermedad, es traído al Hospital Clínico Regional de Concepción, donde ingresa el 13 de febrero con intensa palidez y decaimiento. Al examen físico destacaba una gran palidez y postración del niño, un soplo sistólico grado III mesocárdico, el hígado palpable hasta 4 cms bajo el reborde costal, como también palpable el polo inferior del bazo.

Los exámenes de laboratorio en esa oportunidad son los siguientes:

Eritrocitos: 2.550.000	V.C.M.: 75 μ^3
Hemoglobina: 6 grs %	H.C.M.: 23,5 yy
Hematocrito: 19%	C.H.C.M.: 31%
Anisocitosis: + + +	Microcitos: + + +
	Dianocitos: + +
	Poiquilocitos: + + +
	Hipo cromía: + + +

RETICULOCITOS: 1,6%

TEST DE COOMBS: Negativo.

BILIRUBINEMIA: Total 0,76 mg%

SIDEREMIA, Basal: 200 ug%

Capacidad total de combinación: 220 ug%

Saturación de la transferrina: 90%

HEMOGLOBINA FETAL: 2%

MIELOGRAMA: Hiperplasia eritroide

Fierro medular extracelular: + +

Sideroblastos con Fe en corona: 67%

SANGRAMIENTO OCULTO: (negativo).

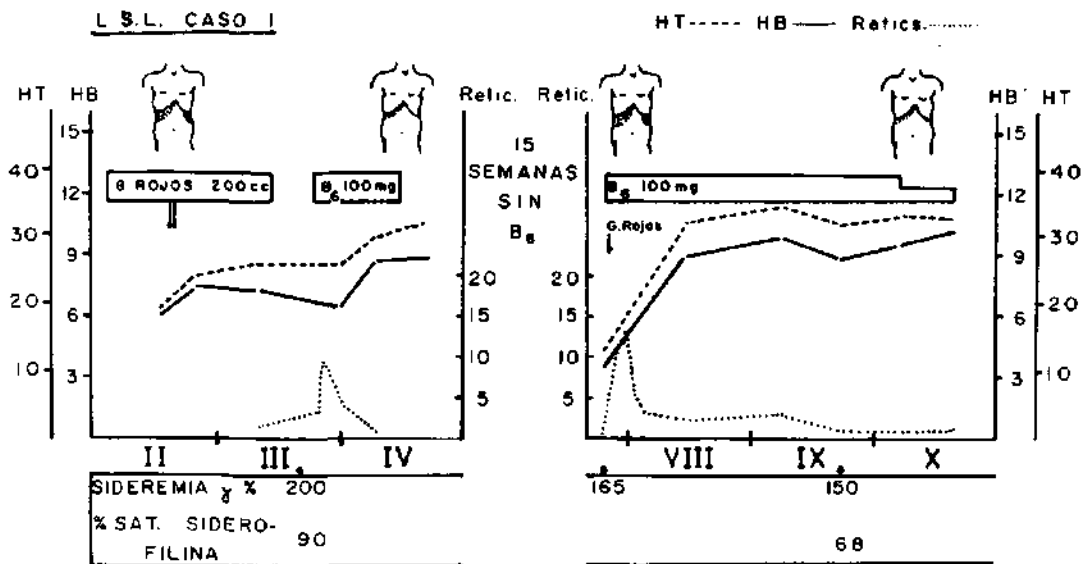
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: normal.

RADIOGRAFÍA DE CRÁNEO Y HUESOS LARGOS: normal.

Dada la intensidad de la anemia se indicó una serie transfusional, sin obtenerse una mejoría ostensible.

En un comienzo la etiología de la anemia aparecía muy poco clara y se barajaron varias hipótesis diagnósticas que no lograban explicar el cuadro clínico. Finalmente, un estudio hematológico dirigido, efectuado la segunda quincena de marzo, orientó el diagnóstico hacia una anemia sideroacréstica, la que se vio confirmada por los hechos clínicos y de laboratorio, comenzándose el tratamiento con piridoxina en dosis de 100 mgrs diarios I.M., con lo que se obtuvo una mejoría de su cuadro hematológico como se demuestra en la curva de respuesta reticulocitaria y de recuperación de la hemoglobina y del hematocrito (Fig. 1).

El 13 de abril fue dado de alta con indicación de tratamiento ambulatorio, el que no se cumplió.



RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PIRIDOXINA

Fig. 1

CASO N° 2 - J.S.L. Sexo masculino, 10 años.

Consulta en el Hospital Clínico Regional de Concepción, en febrero de 1975, junto con su hermano. Parto y período de recién nacido normal. La madre notó que, aproximadamente, a los 6 años de edad comienza con palidez marcada. También estuvo hospitalizado en Lota en varias oportunidades, donde recibió transfusiones periódicas por una anemia de causa inexplicable. En el examen físico, al ingreso en nuestro hospital, destacaba una palidez intensa de piel y mucosas. Se auscultaba un soplo mesocárdico grado II y el bazo, de consistencia dura, estaba muy aumentado de tamaño alcanzando su polo inferior 6 cms bajo el reborde costal. El hígado llegaba a 1 cm bajo el reborde.

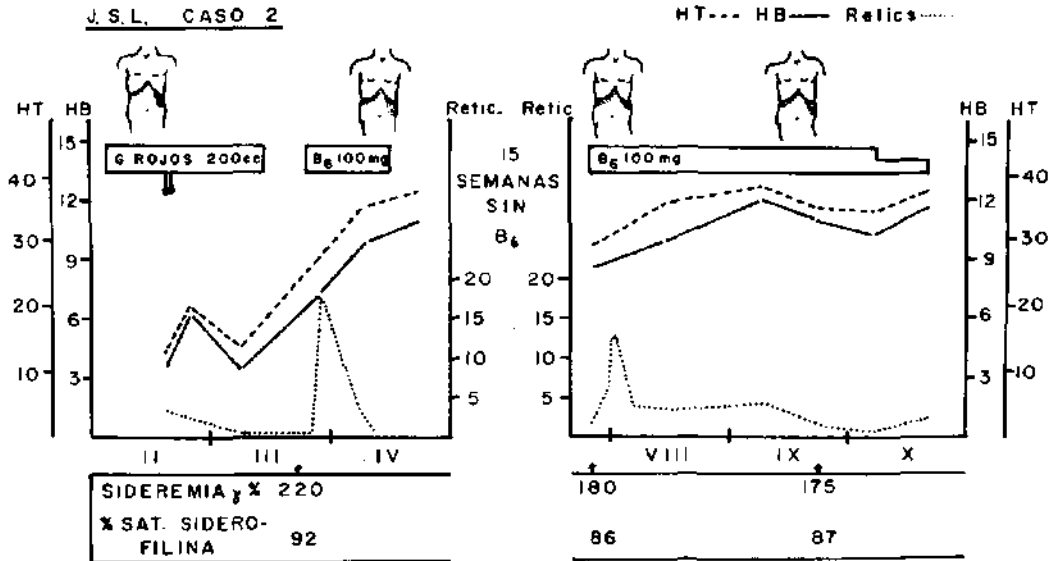
Los exámenes de laboratorio al ingreso son los siguientes:

Eritrocitos: 2.200.000 V.C.M.: 59 μ^2
 Hemoglobina: 3,6 grs% H.C.M.: 16.4 yy
 Hematocrito: 13% C.H.C.M.: 27%
 Anisocitosis: +++ Microcitos +++ Dianocitos +++
 Poiquilocitos: ++ Hipocromía: ++++
 RETICULOCITOS: 3,5% ERITROBLASTOS: 9%
 TEST DE COOMBS: Negativo.
 BILIRUBINEMIA: Total 0,86 mg%
 SIDEREMIA: Basal: 220 ug%
 Capacidad total de combinación: 240 ug%
 Saturación de la transferrina: 92%
 HEMOGLOBINA FETAL: 1,4%
 MIELOGRAMA: Hiperplasia eritroide
 Hierro medular extracelular: +++
 Sideroblastos con Fe en corona: 73%

RESISTENCIA OSMÓTICA GLOBULAR: Normal.
 SANGRAMIENTO OCULTO. (negativo).
 RADIOGRAFÍA DE CRÁNEO Y HUESOS LARGOS: Normal.

Dada la intensidad de la anemia, este niño también recibió una serie de transfusiones que, al igual que su hermano, no mejoraron ostensiblemente su estado. Como las características clínicas y hematológicas eran idénticas a las del caso anterior y el estudio de laboratorio dirigido también confirmaba la existencia de una anemia sidero-

acrística, se comenzó el tratamiento con piridoxina en dosis de 100 mgrs diarios I. M. La respuesta al tratamiento fue altamente satisfactoria como se puede apreciar en la figura 2. El último control hematológico efectuado en octubre, demuestra una hemoglobina de 12 grs por ciento. Los valores de sideremia, sin embargo, no han mostrado un descenso significativo, a pesar del tratamiento, persiste la hepato y esplenomegalia, como también el elevado porcentaje de sideroblastos y la alta tasa de hierro extracelular en el estudio del miclograma.



RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PIRIDOXINA

Fig. 2

El estudio del grupo familiar hasta aquí efectuado, no muestra anomalías dignas de mención, excepción hecha de los valores de sideremia de la madre que alcanzan

cifras algo elevadas para lo que estamos acostumbrados a observar en el sexo femenino de nuestro medio (Tabla 1).

Tabla 1

	Hemograma	Ferremia	Capacidad combinación	% Saturación
Padre J.S.	Normal	110	280	39
Madre A.L.	Normal	125	290	43
Hermana M.S.	Normal	90	320	28
Hermano S.S.	Normal	105	300	35

Caso N° 2: ESTUDIO HEMATOLOGICO EN PADRES Y HERMANOS

DISCUSION

Las anemias sideroblásticas, más que una entidad bien delimitada en sus características clínicas y de laboratorio, constituyen un sín-

drome cuya causa etiológica presenta una diversidad relativamente compleja, lo que puede apreciarse hasta en la respuesta al tratamiento con piridoxina. En efecto, es sabido que junto a casos que responden muy favorablemente a di-

cha terapia. hay otros que sólo lo hacen parcialmente y otros, por último, que no responden en absoluto o lo hacen muy pobremente salvo que se asocian a ácido fólico, anabólicos u otras terapias¹⁰.

Mollin¹¹, y más tarde Hines y Grasso⁸, han planteado una clasificación de las anemias sideroblásticas que presentamos en la tabla 5, con algunas modificaciones:

CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS SIDEROBLASTICAS

1. Anemias sideroblásticas hereditarias
 - A) Piridoxino sensibles
 - B) Piridoxino resistentes
2. Anemias sideroblásticas adquiridas
 - A) Primarias o idiopáticas
 - a) Piridoxino sensibles
 - b) Piridoxino resistentes.
 - B) Secundarias
 - a) A afecciones hematológicas
 - b) A afecciones no hematológicas.
3. Anemias sideroblásticas reversibles ocasionadas por:
 - A) Drogas: INH, Cicloserina, Pirazinamida Cloramfenicol.
 - B) Tóxicos: Alcohol, plomo.
 - C) Afecciones agudas o crónicas.
 - D) Deficiencia nutricional

Mollin y Hines agregan en su clasificación un cuarto grupo que denominan anemias sideroblásticas piridoxino sensibles y que se caracteriza por presentarse en gente joven o de edad mediana, con anemia microcítica hipocrómica generalmente severa con maduración normoblástica y que responden muy bien al tratamiento con piridoxina, de la cual son dependientes. Sin embargo, al introducir a estos pacientes en un grupo aparte, pareciera descartarse la posibilidad que ellas tengan un sustrato hereditario o familiar, como es el caso de nuestros niños; introduce un factor de confusión al obligar a presuponer que los otros grupos de anemias sideroblásticas no podrían beneficiarse con la terapia piridoxínica en circunstancias que, es sabido, cualquier paciente que pueda clasificarse en los grupos señalados puede responder en grado variable al tratamiento y, por consiguiente, ser, en cierta manera, piridoxino sensibles. Por último la sensibilidad a la piridoxina es un tanto relativa ya que, aun cuando los casos así llamados piri-

doxino sensibles pueden mostrar una respuesta óptima en sus niveles de hemoglobina, parece ser que otras alteraciones bioquímicas y/o metabólicas asociadas no tienen una recuperación adecuada con la administración de la vitamina. Así lo demuestra el caso de Bickers y col⁹; los casos relatados por Spencer¹², el caso de Rehrmann⁶, el propio caso de Harris⁷ y la escasa respuesta en los valores de la sideremia en los nuestros.

El análisis de nuestros casos nos orienta a clasificarlos en el grupo de las anemias sideroblásticas hereditarias altamente piridoxino sensibles. Podría argüirse que ellos pudieran corresponder a deficiencia nutricional. Sin embargo, el estudio del grupo familiar hasta aquí realizado no nos ha permitido detectar alteraciones en sangre periférica en los padres y en otros dos hermanos que, se debe suponer, estarían sometidos a las mismas restricciones alimentarias hipotéticas que los niños motivo de esta presentación. No existen tampoco en la historia clínica, alteraciones que fundamenten una deficiencia de vit. B₆ como glositis, alteraciones neurológicas periféricas o del S.N.C., dermatitis, etc. La recaída del síndrome anémico, observada a los tres meses aproximadamente de suspensión de la terapia, coincide con lo que se ha descrito al respecto⁸. Por último, hemos obtenido una clara respuesta hematológica con dosis elevadas de vit. B₆ que sobrepasan en mucho las dosis establecidas como requerimientos nutricionales fisiológicos de 1 a 2 mgrs diarios¹. Si el defecto fuese ocasionado por defecto nutricional, no sería fácil explicar la recaída a tan corto plazo después de suspendida una terapia más bien generosa con la vitamina.

Por otra parte, la anemia sideroblástica hereditaria piridoxino-sensible se presenta con un cuadro sanguíneo de microcitos e hipocromía, como es el caso de nuestros enfermos, y muestra una expresión de herencia parcialmente recesiva, ligada al sexo, con claro predominio del sexo masculino⁹, aun cuando hay casos descritos de mujeres afectas, si bien son muy raros, teniendo en la propia experiencia de uno de nosotros (E.G.G.) uno de ellos: la hermana de un paciente chileno estudiado por Wintrobe, en 1959¹², aun cuando, en ese entonces, dicho autor establecía que no se había detectado alteraciones ni en la historia clínica, ni en

los hechos de laboratorio, de todo el grupo familiar estudiado.

Aún no hemos tenido la oportunidad de establecer en nuestros enfermos la posible existencia de hemosiderosis, acompañante casi obligado de la anemia sideroblástica⁴ pero, a juzgar por la cuantía de Fe medular extracelular y la concomitancia de hepatomegalia, es altamente probable que ella exista. Más aún, si se considera que en las reiteradas hospitalizaciones previas se recurrió a generosa terapia transfusional y a la administración de hierro, ello obliga a sospechar seriamente la posible existencia de hemosiderosis. Como es de suponer, dada la edad de nuestros pacientes, una hemosiderosis actualmente existente ensombrecería el pronóstico ya que, según la revisión de Bottomley³ un 70% de los pacientes con anemia sideroblástica de tipo familiar, desarrollan hemocromatosis.

No está claramente establecido que conduce, en última instancia, a la gran acumulación de hierro en estos enfermos que los puede llevar, a la larga, a desarrollar un cuadro de hemocromatosis. Es evidente que a ello contribuye la terapia transfusional y de sales de hierro que generalmente se les administra por largos períodos, antes de llegar al diagnóstico definitivo. Sin embargo, parece ser que la absorción de hierro está aumentada, por lo menos en algunos pacientes, tal como lo ha demostrado Losowsky⁹. Por otra parte, no es imposible que el aparente bloqueo a la acción de la piridoxina, consecuencia de un defecto enzimático, juegue un papel importante, ya que se ha demostrado por Cooper y col.^b que el fosfato de piridoxal, compuesto activo de la vitamina, es necesario para la movilización del hierro de la mitocondria en las anemias sideroblásticas piridoxino sensibles.

Hasta hoy no está totalmente dilucidado el mecanismo productor de la anemia sideroblástica, excepción hecha de aquellas causada por drogas o tóxicos. El efecto bioquímico extraordinariamente complejo que cumple la vit. B₆ en su forma activa, el fosfato de piridoxal, los variados sistemas enzimáticos que intervienen en la formación del hem y la interacción que existe entre aquélla y el ácido fólico, no hacen fácil, en un enfermo determinado, establecer el exacto sitio en que radica el defecto que conduce a este tipo de anemia.

La respuesta altamente satisfactoria que, en

nuestros casos, se ha obtenido con la administración de vit. B₆, nos induce a radicar el defecto en las primeras etapas de la síntesis de la protoporfirina, en que la glicina con el ácido succínico se activan en presencia del fosfato de piridoxal, para formar el ácido beta (eto) adípico que, a su vez, se convertirá en delta amino levulínico de donde se seguirá la síntesis ulterior de la protoporfirina 9 y, por fin, del hem.

Como es sabido, la vitamina B₆ se encuentra en tres formas en las fuentes naturales: la piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina, y las tres requieren convertirse en la forma activa, el fosfato de piridoxal, para ejercer sus acciones metabólicas. En dicho proceso interviene una enzima: la piridoxal fosfoquinasa que, en presencia de ATP, permite dicha conversión.

Pues bien, en la anemia sideroblástica familiar parece ser que el defecto se localizaría en una deficiencia de la piridoxal quinasa⁶ como permite suponerlo, por lo demás, el estudio efectuado por Vavra y Poff³, lo que bien pudiera corresponder al caso de nuestros pacientes. Desgraciadamente no contamos, en la actualidad, con elementos de laboratorio que nos permitan comprobar esta sospecha.

Es altamente probable que una vez que se logre establecer con precisión el mecanismo bioquímico íntimo que está deteriorado o el proceso enzimático alterado o defectuoso que produzca la afección, se esté en condiciones de hacer una clasificación etiopatogénica más racional y se pueda administrar un tratamiento que sea definitivamente efectivo para este tipo de pacientes.

RESUMEN

Se presentan los casos clínicos de 2 hermanos, de 6 y 10 años, portadores de anemia sideroblástica piridoxino sensibles, mostrándose la evolución que han seguido los niveles de hemoglobina al administrar y suspender el tratamiento con vit. B₆, al igual que las variaciones que con ello han experimentado otros hechos clínicos y de laboratorio.

Se comenta, con ocasión de estos casos, la clasificación de este tipo de anemia y se hacen algunas consideraciones sobre las que se fundamenta la expresión hereditaria de la afección: la frecuente complicación con hemocromatosis y el posible mecanismo etiopatogénico, radicado en un defecto enzimático cuya dilucidación final permitirá ofrecer un enfoque terapéutico más racional y, probablemente más definitivo, para este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

- ¹ *Babcock, M.J.; Brush, M. and Sostman, E. J. Nutr.*, 70:369, 1960.
- ² *Bickers, J.N.; Brown, Ch. L.; Spragne, Ch. C. Blood*, 19:304, 1962.
- ³ *Bottomley, S.S. J. Am. Med. Ass.* 180:653, 1962.
- ⁴ *Brain, M.C. and Herdan, A. Brit. J. Haemat.*, 11:107, 1965.
- ⁵ *Cooper, R.G.; Webster, L.T. Jr and Harris, J.W. J. Clin. Invest.*, 42:926, 1963.
- ⁶ *Gehrmann, G. Brit. J. Haemat.*, 11: 86, 1965.
- ⁷ *Harris, J. W.; Whittington, R.M.; Weisman, R. Jr. and Horrigan, D.L. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 91:427, 1956.
- ⁸ *Hines, J.D.; Grasso, J. A. Sem. Hemat.*, 7:86, 1970.
- ⁹ *Lasowsky, M.S. and Hall, R. Brit. J. Haemat.*, 11: 70, 1965.
- ¹⁰ *Mac Gibbon, B.H. and Mollin, D. L. Brit. J. Haemat.*, 11:59, 1965.
- ¹¹ *Mollin, D.L. Brit. J. Haemat.*, 11:41, 1965.
- ¹² *Spencer, O.R.; Hant, A.; Cartwright, G. E.; Wintrobe, M.M. Blood*, 18:285, 1961.
- ¹³ *Vavra, J.D. and Poff, S.A. J. Lab. Clin. Med.*, 69: 904, 1967.