

# Atransferrinemia congénita

## Revisión del cuadro clínico

J.L. GASTON MORATA, A. RODRIGUEZ CUARTERO

### Introducción

La transferrina (Tf) es una glicoproteína que migra electroforéticamente con las beta-1-globulinas (Aisen y Brown, 1977) cuya síntesis se realiza fundamentalmente, si no de forma exclusiva, a nivel hepático (Thorbecke y colab., 1973), en una cuantía que oscila en el hombre entre 12 y 14 mg/Kg/día (Jarnum y Lassen, 1961).

Su función principal es el transporte de hierro a través del plasma, desde los lugares de absorción (intestino delgado) y depósito (bazo e hígado) a los de utilización (medula ósea y placenta) (Aisen y Brown, 1975). Una segunda función, menos definida pero de considerable importancia, es su poder antimicrobiano, al competir con el hierro con la mayoría de los micro-organismos (Bullen y colab., 1974; Bullen, 1976).

Se conocen en la actualidad una veintena de variantes transferrínicas, diferenciables por su movilidad electroforética, y que genéticamente corresponden a una serie de alelos de un mismo locus (Kirk, 1968; Putnam, 1975).

### Concepto

Con el nombre de Atransferrinemia congénita se conoce a una afección extraordinariamente rara, de la que hasta la fecha se han descrito cinco casos, caracterizada por la ausencia de Tf plasmática, lo que da lugar a un cuadro clínico de anemia hipocrómica severa acompañada de siderosis generalizada. Por su extraordinaria rareza hemos creído conveniente realizar una revisión sobre sus características clínicas.

### Clínica

El primer caso clínico fue descrito por Heilmeyer y colab., (1961), aunque previamente Riegel y Thomas (1956) y Hitzig y colab., (1960) habían presentado casos similares, que luego han sido considerados como secundarios (Walbaum, 1971).

En el caso descrito por Heilmeyer y colab. (1961) se trataba de una niña de 7 años, de padres no consanguíneos, nacida a término, con historia de anemia hipocrómica y microcítica severa descubierta a los tres meses, resistente a tratamiento con hierro, vitamina B<sub>12</sub> y corticoides, necesitando la primera transfusión a los 6 meses de edad. Al examen clínico mostraba coloración pálido-terrosa de piel e importante hepatoesplenomegalia. Los exámenes complementarios demostraron la presencia de anemia hipocrómica, con hiposideremia marcada (14 µg/dl) y descenso de la capacidad de fijación de hierro total (33 µg/dl; normal 260-380 µg/dl). Hipo-beta-globulinemia y ausencia de transferrina en la inmunoelectroforesis.

El aclaramiento plasmático de hierro era muy rápido (5 minutos; normal entre 70 y 140 minutos) con localización de gran cantidad de radioactividad sobre el hígado, y escasa utilización de hierro para la eritropoyesis. Ausencia de hierro radioactivo en la región de la beta-globulina, acumulándose con las gamma-globulinas. El estudio de la absorción de hierro fue normal.

Departamento de Medicina Interna. Cátedra de Patología y Clínicas Médicas I (Prof. Peláez Redondo). Hospital Clínico de San Cecilio. Granada.

Sangre, 27 (4): 538-541, 1982.

La enferma  
hemosiderosis en  
tal de la muerte f  
Sus padres a  
Cap y colab  
Su padre muestra  
anemia hipocróm  
Casos simila  
Japón, y Loperer

### Etiopatogenia

Los casos pr  
entre los heteroz  
de su catabolism  
hierro es tan ba  
adecuada. ( Walb

### Fisiopatología

El proceso c  
a otras proteínas  
tejidos, fundam  
(Giblett, 1962).

El escaso hie  
na, lo que explic

El acúmulo  
el posible transp  
sido atribuido a  
do a la administr

### Diagnóstico dife

La atransfer  
cas, con diferent  
y con los cuadro  
difusas, hemocrr

### Tratamiento

Se carece d  
anémico pero c  
crisis reticulocit  
ración de hierro  
Tf plasmática t  
y colab., 1972;  
una semana. Par  
trocitarias, mien

### Otros casos de at

Previo a la  
describieron la a  
con cuadro aném  
tres años. Preser

La enferma murió por fallo cardíaco, encontrándose en la necropsia una marcada hemosiderosis en hígado, trabéculas esplénicas, páncreas y corazón. La causa fundamental de la muerte fue atribuída a la siderosis cardíaca y a la hipoxia anémica.

Sus padres aparentemente sanos, mostraban niveles de Tf inferiores a la normalidad. Cap y colab., (1968), describen un caso clínico similar en una niña de 11 meses. Su padre mostraba hipotransferrinemia asintomática, y su hermano atranferrinemia y anemia hipocrómica moderada.

Casos similares han sido recogidos por Sakata (1969) y Goya y colab., (1972) en Japón, y Loperena y colab., (1974) en México.

#### *Etiopatogenia*

Los casos presentados sustentan la hipótesis de la existencia de un gen recesivo, que entre los heterocigotos conduciría a una depresión de la síntesis de Tf (o a un incremento de su catabolismo); pero en los homocigotos la capacidad plasmática del transporte de hierro es tan baja, que hace imposible el mantenimiento de una síntesis hemoglobínica adecuada. (Walbaum, 1971; Goya y colab., 1972).

#### *Fisiopatología*

El proceso de absorción de hierro no se altera, pero el metal absorbido circula unido a otras proteínas, liberándose prontamente de las mismas, y produciéndose su paso a los tejidos, fundamentalmente al hígado, lo que determina la hemosiderosis generalizada (Giblett, 1962).

El escaso hierro que alcanza la medula ósea es utilizado en la síntesis de la hemoglobina, lo que explica que no se acumule a dicho nivel.

El acúmulo de hierro radioactivo en la región de las gammaglobulinas demuestra el posible transporte del metal por otras proteínas distintas de la Tf, aunque también ha sido atribuído a la presencia de anticuerpos anti-Tf (con capacidad de unir hierro) debido a la administración de Tf con las transfusiones sanguíneas (Walbaum, 1971).

#### *Diagnóstico diferencial*

La atranferrinemia congénita debe diferenciarse del resto de las anemias hipocrómicas, con diferente comportamiento de la capacidad de transporte de hierro total (TIBC) y con los cuadros de hipotransferrinemia secundarios a síndrome nefrótico, hepatopatías difusas, hemocromatosis y anemia de las enfermedades crónicas (Gastón, 1981).

#### *Tratamiento*

Se carece de tratamiento efectivo. Las transfusiones sanguíneas mejoran el cuadro anémico pero empeoran la siderosis corporal. Las transfusiones de plasma provocan crisis reticulocitarias secundarias a la administración de Tf que hace posible la incorporación de hierro a la medula ósea. (Goya y colab., 1972). Se ha observado aumento de Tf plasmática tras la administración de plasma humano y transferrina purificada (Goya y colab., 1972; Loperena y colab., 1974, Sakata, 1969), pero sólo se mantiene durante una semana. Para evitar mayores sobrecargas férricas, deben evitarse las transfusiones eritrocitarias, mientras no sean imprescindibles.

#### *Otros casos de atranferrinemia*

Previo a la comunicación de Heilmeyer y colab., (1961), Riegel y Thomas, (1956), describieron la ausencia de beta-globulina C (Transferrina) en una paciente de 85 años con cuadro anémico severo, que había requerido hasta 40 transfusiones en los últimos tres años. Presentaba intensa siderosis del sistema reticuloendotelial, y pienefrosis renal

con las beta-mente, si no tía que osci-

le los lugares ción (medula nida pero de hierro con la

iferenciables erie de alelos

ión extraor-terizada por hipocrómica mos creído

unque pre-do casos si-

a de 7 años, ómica y mi-o, vitamina Al examen nomegalia. ica, con hi-o total (33 rrina en la

al entre 70 el hígado, ioactivo en estudio de

f. Peláez Re-

541, 1982.

derecha, atribuyéndose la ausencia de Tf a un "bloqueo" de síntesis por la siderosis hepática.

Hitzig y colab., (1960) encontraron la ausencia de Tf cuatro días antes de la muerte de un niño de dos años y medio, afecto de una enfermedad de di Guglielmo, tratándose de una anomalía adquirida, pues la inmunoelectroforesis practicada un mes antes demostraba una banda de Tf normal.

Wernet y colab., (1974) han descrito una paciente de 71 años con cirrosis hepática, diabetes mellitus, piel bronceada, hemosiderosis y eritropoyesis ineficaz con valores de sideremia muy elevados (800  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) y aparición de hierro radioactivo administrado en una banda protéica de migración electroforética intermedia entre la Tf e IgG, formada por dos moléculas de IgG y una de Tf. El cuadro clínico cedió tras la administración de corticoides e inmunosupresores (Westerhausen y Meuret, 1977), habiendo sido atribuido a inmunocomplejos circulantes anti-Tc denominado el cuadro como auto-inmunoatransferrinemia.

#### RESUMEN

Los autores realizan una revisión de la Atransferrina congénita, afección de extraordinaria rareza, caracterizada por un cuadro clínico de anemia hipocrómica severa con siderosis generaliza, y motivada por la ausencia de transferrina plasmática, beta-globulina de síntesis hepática cuya función es el transporte de hierro a través del plasma.

#### SUMMARY

*A review is presented on the rare entity, congenital atransferrinaemia, a disease which includes severe hypochromic anaemia and generalised siderosis. The disease is due to lack of plasma transferrin, the beta-globulin synthesized in the liver that binds to iron for plasmatic transport.*

#### REFERENCIAS

1. Aisen, P. Brown, E.: "Structure and function of transferrin". *Prog. Haematol.*, 9: 25, 1975.
2. Aisen, P.; Brewn, E.: "The iron-binding function of transferrin in iron metabolism". *Semin. Haematol.* 14: 31, 1977.
3. Bullen, J.: "Iron-binding proteins and other factors in milk responsible for resistance to *Escherichia Coli*". *Ciba Found. Symp.*, 42: 91, 1976.
4. Bullen, J.; Rogers, H.; Griffiths, E.: "Bacterial iron metabolism in infection and immunity". in: Neillands, J. *Microbial iron metabolism*. Academic Press, New York, pp. 517, 1974.
5. Cap, J.; Lebosjka, V.; Meyerova, A.: "Kongenitalna atransferrinemi. II mesacnelo dietata". *Cs. Pediat.*, 23: 1020, 1968.
6. Gastón Morata, J.L.: "Estudio de la sideremia, transferrina y sus variantes genéticas". Tesis Doctoral. Granada, 1981.
7. Giblett, E.: "The plasma transferrins". *Prog. Med. Genet.* 2: 34, 1962.
8. Goya, N.; Miyazaki, S.; Kodate, S.; Ushio, B.: "A family of congenital atransferrinemia". *Blood*, 40: 239, 1972.
9. Heilmeyer, V.; Keller, W.; Vivil, O.; Keiderling, W.; Betke, K.; Wholer, F.; Schultze, H.: "Kongenitale atransferrinemie bei einem sieben alten kind". *Deuts. Med. Wochens.* 86: 174, 1961.
10. Hitzig, W.; Schmid, M.; Betke, K.; Rotschchild, M.: "Erythroleukaemiae mit hemaglobinopathie und eisonstoffwechseltörung". *Helvet. Paediat. Acta.* 15: 203, 1960.
11. Jarnum, S.; Lassen, N.: "Albumin and transferrin metabolism in infectious and toxic diseases". *Scand. J.Clin. Lab. Invest.*, 13: 357, 1961.
12. Kirk, R.: "The world distribution of transferrin variants and some unsolved problems". *Acta. Genet. Med. Gem.*, 17: 613, 1968.
13. Loperena, L.; Dorantes, S.; Medrano, E.; Berron, R.; Vega, L.; Cuaron, A.; Rodríguez, C.; Márquez, J.: "Atransferrinemia hereditaria". *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 31: 519, 1974.

14. Putnam, F.: "
15. Riegel, C.: *The unexplained an*
16. Sakata, F.: "A
17. Thorbecke, G. *proteins transf*
18. Walbaum, R.: "
19. Wernet, P.; Ki *activity for tr* 1974.
20. Westerhausen,

is por la siderosis  
antes de la muerte  
lielmo, tratándose  
mes antes demos-

cirrosis hepática,  
ficaz con valores  
tivo administrado  
If e IgG, formada  
la administración  
abiendo sido atri-  
mo auto-inmuno-

traordinaria rareza,  
neraliza, y motivada  
función es el trans-

ase which includes  
of plasma transfe-  
ort.

itol., 9: 25, 1975.  
olism". Semin. He-

esistence to Esche-

and immunity". in.  
974.

esacnelo dietata".

s genéticas". Tesis

errinemia". Blood,

ultze, H.: "Konge-  
s, 86: 174, 1961.  
emaglobinopathie

id toxic diseases".

problems". Acta.

odríguez, C.; Már-  
1974.

14. Putnam, F.: "Transferrin. In: The plasma proteins". pp: 265, Academic Press, New York, 1975.
15. Riegel, C.; Thomas, D.: "Absence of beta-globulin, fraction in the serum protein a patient with unexplained anemia. Report a case". New. Engl. J. Med., 255: 434, 1950.
16. Sakata, F.: "A case of congenital atransferrinemia". Shonika Shinr. 32, 1523, 1969.
17. Thorbecke, G.; Liem, H.; Knight, S.; Cox, K.; Muller, U.: "Sites of formation of the serum proteins transferrin and hemopexin". J. Clin. Invest. 52: 725, 1, 1-73.
18. Walbaum, R.: "Deficit congenital of transferrin". Lill. Med., 16: 1122, 1971.
19. Wernet, P.; Kichkofen, B.; Westerhausen, M.: "A monoclonal IgG protein with antibody like activity for transferrin and with chains of a unusual molecular size". Scand. J. Immunol. 3: 859 1974.
20. Westerhausen, M.; Meuret, G.: "Transferrin immune complex disease". Acta. Haemat. 96, 1976.