

Atransferrinemia hereditaria

LUZ LOPERENA*
SAMUEL DORANTES*
ELSSIE MEDRANO*
RENATO BERRÓN**
LEOPOLDO VEGA***
ALFREDO CUARÓN****
CAMILO RODRÍGUEZ****
JOSÉ LUIS MÁRQUEZ*

Se estudió un paciente con anemia hipocrómica severa y se demostró que se trataba de atransferrinemia hereditaria. Se encontró deficiencia severa de transferrina en una hermana y parcial en los padres, en un hermano y una prima hermana, por lo que se postuló su transmisión como carácter recesivo somático, tal como se ha encontrado en las 4 familias previamente informadas. No se encontró alteración en la acidez gástrica, en la absorción intestinal, ni enteropatía exudativa. La medida de la

sobrevida de la transferrina de donadores normales en el paciente, mostró una curva con caída rápida inicial ($T/2 = 3$ días) seguida de un descenso lento ($T/2 = 13$ días). La primera porción puede explicarse por la salida al espacio extravascular. El estudio de ferrocinética mostró como alteraciones cardinales: la disminución del intercambio del hierro plasmático en 24 horas y la disminución de la incorporación de hierro a los eritrocitos.

Se encontró que el hierro plasmático soluble en ácidos, está unido prácticamente en forma cuantitativa a una proteína del plasma. Se demos-

tró que esta proteína es un verdadero transportador de hierro, por lo que se propuso el término de transferrina. Dado que cada molécula de transferrina puede unirse a dos átomos de hierro, que su peso molecular se encuentra comprendido entre 88,000 y 90,000 y finalmente que la capacidad de combinación del plasma con el hierro, varía entre 300 y 360 microgramos por 100 mililitros, se puede

* Departamento de Hematología, Hospital Infantil de México.

** Depto. de Inmunología, Hospital Infantil de la I.M.A.N.

*** Departamento de Nutrición y Gastroenterología, Hospital Infantil de México.

**** Medicina Nuclear, Centro Médico Nacional, I.M.S.S.

calcular que existen de 240 a 280 miligramos de transferrina por 100 mililitros de suero.¹

Se descubrió que existen variantes de la transferrina controladas genéticamente; este descubrimiento estimuló el estudio en varias partes del mundo, reconociéndose hasta 1968, 19 variantes de transferrina en el suero humano, aunque varios investigadores habían encontrado otras, no se había concluido su estudio definitivo.^{2, 3, 4}

En el año 1961, Heilmeyer describió una niña de 7 años de edad con anemia hipocrómica severa desde los 3 meses y medio de edad; tenía además retraso en el crecimiento e infecciones repetidas; demostró por un método inmunológico, la ausencia de transferrina. Falleció la niña y en la necropsia se encontró hemosiderosis severa en el hígado, páncreas, tiroides y bazo, con ausencia de hierro en la médula ósea.⁵ En 1968 Cap, Lehotská y Mayeravá⁶ describieron una niña de 11 meses con anemia hipocrómica severa, por ausencia de transferrina. En 1969, Sakata⁷ describió el tercer paciente, una niña de 10 años de edad con 39 miligramos de transferrina por 100 mililitros de suero. Finalmente Goya describió un niño de 8 años de edad con palidez marcada de 1 año de evolución, soplo sistólico, 6.4 gramos de hemoglobina y 3 miligramos o menos de transferrina, determinada por el método de inmunodifusión radial.^{8, 9}

Se internó en la sala de Hematología del Hospital Infantil de México, un niño con diagnóstico de anemia hipocrómica severa, su estudio reveló que ésta era debida a una deficiencia muy severa de transferrina.

Planteada la posibilidad de una forma hereditaria, se procedió a estudiar a la familia para comprobarla y establecer el tipo de transmisión genética. Como se han informado síndromes de malabsorción y enteropatía exudativa en anemia hipocrómica por deficiencia de hierro, era necesario descartar su presencia. Se investigaron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático en relación con hepatomegalia que sugería hemosiderosis. Desde el punto de vista de manejo del problema, era útil estudiar la respuesta al plasma normal como fuente de transferrina. Finalmente se estudió la vida media del Fe plasmático y su incorporación a la hemoglobina. Los resultados constituyen el motivo de esta comunicación.

CASO CLÍNICO

Marco Antonio R., Reg. 471013, masculino; 5 años, 9 meses de edad a su ingreso al Hospital Infantil en diciembre de 1972.

Antecedentes familiares. Padre, madre y 3 hermanos de 11, 9 y 7 años de edad, aparentemente sanos. Una hermana de 2 años 6 meses, sufre hiporexia, palidez tegumentaria pro-

gresiva y astenia desde los 2 años de edad.

Padecimiento actual. Desde los 2 años de edad observaron: palidez progresiva de tegumentos, astenia y adinamia por anemia hasta de 3.7 gramos de hemoglobina (por lo que recibió 9 transfusiones de 250 mililitros de sangre completa cada una, a intervalos de 3 a 4 meses.

Le administraron además pirofosfato férrico (53.2 gramos en 1970, 50 gramos en 1971 y 270 gramos en 1972) y gluconato ferroso (4.2 g.). Le aplicaron en 1970, 10 ampollitas de 100 miligramos de hierro sorbitol por vía intramuscular. Exploración física: peso 18 kg. (promedio a su edad 19.49 kg.), talla 118 cm. (promedio a su edad 113 cm.): palidez tegumentaria + + +, soplo sistólico grado 1-11-VI en mesocardio; el borde hepático se encontró a 3, 4, 5 y 4 cm. bajo el borde costal a nivel de las líneas medio esternal, medio clavicular y medio axilar, respectivamente.

Los resultados de la biometría hemática, la medición de hierro sérico y capacidad de fijación de hierro y la determinación de transferrina, se presentan en la Tabla 1.

Se encontraron depósitos de hemo-siderina en el 14% de 500 campos de la médula ósea, la cual desde el punto de vista morfológico era normal, con ausencia de sideroblastos. Resultaron normales o negativos los siguientes estudios: pruebas de funcio-

namiento hepático, cuenta minutada, prueba de concentración, 3 urocultivos, telerradiografía de tórax en posteroanterior, electrocardiograma, 3 coprocultivos, 2 hemocultivos, intradermorreacción con 2 unidades de PPD, dosificación de urea y creatinina en sangre, pruebas de tendencia hemorrágica. Coombs directo. Se encontraron escasos huevecillos de *Trichuris trichiura*; proteínas totales del suero 6.8 g. en 100 ml., albúmina 3.4 g., globulinas 3.4 g. (alfa 0.9 g., beta 0.15 g., gamma 2.35 g.). Edad ósea normal. Psicometría: mediante la técnica de Bender se encontraron alteraciones compatibles con lesión orgánica y por la técnica de Terman-Merril se obtuvo una edad mental de 5 años 8 meses, con un cociente intelectual de 92%. El electroencefalograma resultó anormal con ondas lentas de bajo voltaje en región occipital derecha.

El interrogatorio y el examen físico de su hermana María de los Angeles R. R., Reg. 472150, de 3 años de edad, mostró los siguientes datos: varios cuadros diarreicos moderados desde los 6 meses de edad y expulsión de ascárides.

Padecimiento actual. Desde los 2 años de edad observaron palidez tegumentaria progresiva, astenia y adinamia por lo que recibió tratamiento a base de hierro oral (pirofosfato férrico 45 gramos en 3 meses en 1972) y oximetazona oral, 90 miligra-

mos en 3 meses en 1972, sin modificación de su sintomatología. En diciembre de 1972 se encontró: palidez tegumentaria + + +, microadenopatía carotídea, soplo sistólico grado IV/VI en mesocardio, borde hepático a 1 cm. bajo el reborde costal a nivel de la línea medioclavicular, T.A. 85/60. Peso 10 kg. (promedio a su edad 14.650 kg.). Talla 80 cm. (promedio a su edad 95.5 cm.). Los datos de biometría hemática, hierro sérico, capacidad de fijación de hierro y transferrina se presentan en la Tabla 1. Se encontraron normales o negativos los siguientes estudios: médula ósea, inmunoglobulinas y pruebas de tendencia hemorrágica. La telerradiografía de tórax mostró cardiomegalia grado II. El coproparasitoscópico reveló 385 huevecillos de *Trichuris trichiura* por gramo de heces y quistes de *Giardia lamblia*. La médula ósea mostró depósito de hemosiderina en el 3% de 500 campos y ausencia de sideroblastos y de alteraciones morfológicas.

El estudio clínico y los estudios de laboratorio, permitieron descartar en Marco Antonio la existencia de enfermedades primarias que podrían determinar descenso secundario de la transferrina; dado que su hermana tiene un cuadro semejante y que como se describe más adelante, se encontraron anomalías en otros miembros de la familia, se estableció el diagnóstico de atransferrinemia hereditaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio de la familia comprendió: investigación clínica de anemia, biometría hemática por duplicado,¹⁰ determinación de hierro sérico por el método de Peters¹¹ y por el de Beale, Bostrom y Taylor modificado por Loría;¹² determinación de capacidad de combinación del plasma con hierro por el método de Rath y Finch¹³ y por el de Beale, Bostrom y Taylor modificado por Loría;¹² la determinación de transferrina, se llevó a cabo por el método de inmunodifusión radial de Mancini, Carbonara y Heremans.¹⁴ Los hermanos y los padres se trasladaron a la ciudad de México, mientras que el resto de la familia se estudió en la ciudad de Río Blanco, Veracruz, por 3 de los autores.

Las alteraciones del tubo digestivo se buscaron mediante las técnicas siguientes: Modificación de la secreción gástrica con histamina,¹⁵ absorción de D-xilosa,¹⁶ contenido en grasa de la materia fecal,¹⁷ determinación del nivel de alfa amino nitrógeno después de una carga de proteínas¹⁸ y determinación de proteínas en secreciones del tubo digestivo.¹⁹

Se exploraron las funciones hepáticas mediante las técnicas siguientes empleadas en el Laboratorio Central del Hospital Infantil: dosificación de bilirrubina conjugada y no conjugada, prueba de turbidez del timol, dosificación de transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvi-