

HEMOCROMATOSIS (*)

A. GÓMEZ F. DE LA CRUZ.

Málaga.

He tenido ocasión de ver a un sujeto de veintisiete años de edad, natural de Málaga, y con residencia en ella, de estado soltero, que actualmente trabaja como peón en un almacén de frutos secos.

En los antecedentes familiares no hay nada de interés y en los personales sólo el haber sufrido hace tres años una fuerte descarga eléctrica.

La primera vez que me consultó fué en agosto de 1952, refiriendo que desde hacia seis años observaba una impotencia sexual que ha ido progresando con el tiempo hasta hacerse casi absoluta en la última época; asimismo llevaba los dos años próximos pasados con intensa astenia y sudoración profusa de extremidades. Durante este tiempo aqueja diarrea, con unas cuatro defecaciones diarias, de heces unas veces líquidas y otras pastosas, abundantes, de color claro y olor picante. Presenta disnea de esfuerzo y desde hace nueve meses nota oscurecimiento de la piel, que achaca a haber trabajado tres años en descarga de carbón.

La exploración mostró un sujeto con regular estado de nutrición en aquella fecha, que presentaba en la piel del rostro, del dorso de los antebrazos y de las manos, así como de las piernas, una intensa coloración pardozulada, con reflejos metálicos, que en el resto del cuerpo estaba presente, pero de una forma más tenue.

En las mucosas oral y rectal no se vió nada anormal, así como el resto de la exploración fué negativa, excepto la existencia de una hepatomegalia considerable, con borde a cinco traveses de dedo por debajo de reborde costal, de consistencia dura y no dolorosa a la presión, así como mayor aumento del lóbulo izquierdo, que abombaba epigastrio de tal forma que era visible aun con la ropa puesta.

El bazo fué percibible, pero no palpable. La tensión arterial, de 10 la máxima y de 8 la mínima. Los testículos, atróficos, de consistencia blanda, gelatinosa. La disposición del vello púbico es feminoide y carece de él en pecho.

Como primeros datos de laboratorio encontramos unas reacciones de Hanger, Takata y McLagan, negativas; del cadmio, positiva débil; cloruro sódico en sangre total, 5,8 gr. por 1.000 (doctor ALVAREZ BETES).

Proteínas totales, 7,25 gr. por 100. Albúmina, 4,38 gramos por 100. Globulina, 2,87 gr. por 100. Cociente A/G, 1,5. Prueba de éter de Katsch, negativa. Hematies, 3.900.000. Hemoglobina, 70 por 100. V. G., 0,89 (doctor VERDÚ).

Leucocitos, 9.200. E. 1. N., 58,5. L., 38,5. M., 2. M. K. R. II, negativo. Kahn, negativo. Citochol, negativo. Velocidad de sedimentación, I. de Katz, 50,5. Tiempo de coagulación: en porta, 26 minutos; en tubo (Lee y White), 25 minutos. Tiempo de sangría (Duke), 5 minutos. Tiempo de protrombina (Lehmann), 110 segundos (doctor RAYA).

Metabolismo basal (doctor CALERO), más 13 por 100. De otros informes de laboratorio daré cuenta en el curso de la exposición.

En este enfermo, prescindiendo de otros síntomas que sobresalen menos y a los que luego volveré, resaltan tres datos: la peculiar pigmentación cutánea, la hepatomegalia y la impotencia sexual. Ello nos trae a la memoria un proceso muy curioso cuyos cuatro punitales bá-

sicos están constituidos por el bronzeamiento de la piel, la cirrosis hepática, la impotencia sexual y la diabetes.

Y es precisamente este último elemento el que faltaba para formar el cuadro completo de la enfermedad a que me refiero, ya que precisamente a la glucosuria se debe la primera descripción que existe de ella en la literatura médica, hecha por TROUSSEAU en un caso de diabetes con este color bronzeado, repetida poco después por TROISSIER en otro paciente similar. Más adelante, son HANOT y CHAUFFARD, a fines del pasado siglo, quienes relacionan estas curiosas diabetes con un cuadro de cirrosis hipertrófica y lo denominan "cirrosis hipertrófica pigmentaria con diabetes".

Pero su primer nombre actualmente conocido se lo da PIERRE MARIE llamándola "diabetes bronzeada", y poco después es REKLINGHAUSEN quien, denominándola "hemocromatosis", adquiere la paternidad de su apelativo más aceptado. Con esta calificación define una enfermedad caracterizada por una triada sintomática de pigmentación bronzeada, cirrosis y diabetes, a la que la experiencia ha añadido un cuarto elemento: la impotencia sexual.

Pues bien, volviendo a nuestro paciente, se investigó una posible glucosuria que fué negativa, pero en cambio se encontró una respuesta diabetoidea en sangre.

Y si ahora traemos de nuevo a colación la diarrea que padece nuestro enfermo, que recuerda un proceso spruiforme, y que investigadas las heces previo régimen de Schmidt nos muestra un déficit de digestión, peculiar de las insuficiencias pancreáticas, tenemos que pensar existe una alteración de este órgano. Esto se avala por la desaparición de la citada diarrea en cuanto se le administra pancreatina.

Se hace el diagnóstico de hemocromatosis y se instaura tratamiento. El día 6 de febrero de 1953 consulta de nuevo; ha mejorado subjetivamente y objetivamente, llama la atención la accentuada despigmentación que ha experimentado, pues la de este momento no se puede considerar ni la mitad de la que antes presentaba, siendo ahora de un gris-azulado; asimismo el hígado, aún muy grande, también se ha reducido ostensiblemente de tamaño, y en cuanto a la diarrea, aunque presente, se encuentra algo atenuada.

En este paciente hay dos datos que resaltan: la pigmentación y la hepatomegalia. Pues bien, toda la clínica de la hemocromatosis gira alrededor de estos procesos, y es que esta enfermedad se caracteriza por el acúmulo pigmentario en piel y distintas vísceras, con esclerosis de los tejidos afectados, y finalmente con cirrosis hepato-pancreática y a menudo diabetes e impotencia.

Es un estado patológico poco tenido en cuenta en la práctica clínica, debido a ser considerado

(*) Comunicación presentada en el Colegio Médico de Málaga.

rado como enfermedad rara, y aunque esto es cierto, pues en la literatura médica hasta 1942, según HUMPHREY, ALPINER y VERITY sólo había publicados 400 casos aceptables, hemos de acordar que no es tan infrecuente como se piensa, ya que si el síndrome completo lo vemos poco, no podemos olvidar que es proceso de muy larga evolución hasta instaurar el cuadro peculiar y que en cambio arrastran durante años formas oligosintomáticas, pues cualquiera de los síndromes antedichos puede predominar o preceder a los demás, asociándose de diversas maneras; verbigracia: cirrosis-diabetes-pigmentación, cirrosis bronceada sin diabetes, formas endocrinas y otras sin coloración cutánea. Por ello, no hay que pensar en la hemocromatosis sólo en los casos típicos, sino que valoraremos este proceso para el diagnóstico diferencial en todo sujeto afecto de diabetes, cirrosis, impotencia sexual o bronceamiento dérmico, y para avalar esta sugerencia recordemos a nuestro paciente, en el que la impotencia sexual precedió en seis años a los otros síntomas y que aún no ha hecho una verdadera diabetes.

Es de considerar, por tanto, que se trata de una enfermedad crónica de desarrollo insidioso, que progresó durante muchos años antes de que aparezcan los síntomas subjetivos, pero una vez éstos de manifiesto los progresos son rápidos.

La hemocromatosis afecta principalmente a los varones, diez hombres por una mujer, sobre todo en edades comprendidas entre los cuarenta y cinco y cincuenta y cinco años, siendo mi caso de los relativamente precoces.

La frecuencia varía mucho de unas regiones a otras; en España nos puede servir de orientación el conocer que el profesor JIMÉNEZ DÍAZ ha visto sólo cinco casos comprobados en su dilatada experiencia profesional. También RODA PÉREZ y FERNÁNDEZ-CRIADO se ocupan minuciosamente de esta enfermedad, comunicando un caso en 1947 y cinco más muy recientemente.

Siendo la coloración de la piel el dato más peculiar, empecemos por ello. Ya RECKLINGHAUSEN, en 1899, había comprendido que se trataba de dos pigmentos: uno, ocre, la hemosiderina o rubigina, que es un hidrato de sesquióxido de hierro, el cual con ferrocianuro potásico y ácidos clorhídricos o sulfúricos da color azul de Prusia, típico del hierro (reacción de Perls), y otro, pardo, en el que no se encontró hierro y que denominó hemofuscina.

Lo mismo que para la simple hemosiderosis, no ha estado claro el lugar de formación del pigmento. RÖSSLE desecha que se forme en el hígado, sino que llega con la sangre circulante un producto de la destrucción sanguínea a expensas del cual se produce esta sustancia. Ello equivale a decir que el pigmento procede de la sangre, cosa cierta para la hemosiderina. En cuanto a la hemofuscina, HUECK pretende que procede de restos lipoideos liberados en la destrucción celular y también de la sangre, equi-

parándola a la lipofuscina, pigmento de desgaste. Este autor la ha aislado en los focos de sangre extravasada, y aunque él niega que su molécula contenga hierro, hoy se admite que lo posee en forma disimulada y que sólo da la reacción de Perls si se oxida previamente. MALLORY pensó que la hemosiderina deriva de la hemofuscina, siendo éste el pigmento que primero se acumula en el hígado, y según VILLARET es una sal ferrosa mientras que la hemosiderina es una sal férrica.

La hemosiderina es de los dos pigmentos citados el más abundante. Sólo las células sanas se cargan de ella y consecutivamente mueren. Se acumula en las células epiteliales de la mayoría de las glándulas, predominando en el hígado y páncreas y afectando en menor cuantía las glándulas salivales y mucosas, hipófisis, tiroides, estómago, más rara vez en el epitelio intestinal, testículo, escasa en el riñón, se presenta incluso en la mama masculina, en los endotelios de los vasos sanguíneos, en el retículo de la pulpa esplénica y en los endotelios de los senos del bazo, en los ganglios linfáticos, en el sistema retículo endotelial, en el epitelio alveolar de los pulmones, los cartílagos y la sinovia articular. En la piel el pigmento está en las glándulas sudoríparas y en los vasos, pero falta a veces. Los músculos estriados se afectan también, especialmente el miocardio; en cambio, la musculatura lisa casi nunca la contiene.

La hemofuscina se acumula en la musculatura lisa del intestino y de los vasos, trabéculas del bazo y de los ganglios linfáticos, próstata, vesículas seminales, en la armazón conjuntiva de los vasos y de la piel, donde difiere de la hemosiderina por ser siempre intracelular, y en las células epiteliales de los órganos glandulares.

La acumulación de estos pigmentos determina en la mayoría de los órganos una coloración macroscópica pardo-rojiza.

La importancia de esta sobrecarga de pigmento férreo se aprecia en que los hemocromatósicos llegan a tener en sus tejidos 40 gr. de hierro en vez de los 2 gr. normales, y de aquéllos el hígado posee 30 gr. La sideremia, en vez de 100 gammas por 1.000, llega a 300.

Retornando a la coloración de la piel, hay que advertir que falta en un 10 por 100 de los casos, aunque hay autores como HENNING que admiten la ausencia en casi la mitad de estos enfermos. La tonalidad es primero pardo-amarillenta y después gris plomiza, con reflejos azulados o metálicos, más marcada en el rostro, extremidades y genitales, aunque excepcionalmente también puede existir en las mucosas, sufriendo grandes modificaciones a veces en el curso de la enfermedad y de ello es ejemplo mi paciente, que en la primavera de este año se encontraba muy despigmentado. Otras veces es tan intenso que parecen negros, como un caso descrito por JIMÉNEZ DÍAZ. El sujeto que pre-

sentido refiere que su piel se oscurece desproporcionadamente en las exposiciones al sol.

La gran pigmentación cutánea es seguida en ocasiones de la caída del cabello.

Pero aún queda más que decir sobre el bronceamiento, y es que aunque existe hemosiderina en el corion y hemofuscina en las paredes de los vasos sanguíneos, parece ser que los depósitos normales de melanina en las capas profundas se encuentran muy aumentados y que el tinte de la piel en la hemocromatosis depende predominantemente y a veces en exclusividad de la melanina, pigmento amino-azufrado sin hierro, igual al que se encuentra en la enfermedad de Addison, que se deposita en las células del estrato de Malpighi de la piel, siendo escasa en el hígado y las suprarrenales.

Según LOEPER, que se ha ocupado de esta cuestión, el aumento de melanina procede de un trastorno del metabolismo azufrado causado por la alteración de las funciones tio-péxica y tio-oxidante del hígado. Pero como las suprarrenales contribuyen a la fijación del azufre, LIGHTMAN supuso que la formación de melanina procede de la disfunción córtico-suprarrenal consecutiva a la acumulación de hierro. Pudiendo ser también sólo una exaltación del fenómeno por el cual la dopa-oxidasa de Bloch oxida la dioxifenilalanina.

Estudiado el primer síntoma, la pigmentación cutánea, pasemos al segundo, la cirrosis hepática. El hígado suele ser grande y liso, pesa de 2.500 a 4.000 gr.; el lóbulo izquierdo es el principalmente agrandado y tiene macroscópicamente un color rojizo de ladrillo. La histología recuerda el hígado de Laennec, pero conteniendo pigmento ferrugino en la célula hepática, sobre todo en las centrolobulillares, cuya trabazón conjuntivo-vascular está disociada (cirrosis desmolíticas) (PEDRO PONS). El pigmento también se encuentra en las trabéculas escleras, en el epitelio de los conductos biliares, en las células de Kupffer y en las paredes vasculares. Las lesiones tóxicas endoteliales y el origen hemático del pigmento indujeron a RÖSSLE a denominar esta cirrosis angio-hemotóxica considerándola como una variedad típica de la cirrosis pigmentada.

Estos hígados no son dolorosos a la presión y sorprende a veces que, pese al grado avanzado de la cirrosis, a menudo las pruebas funcionales hepáticas se encuentran normales; tal ocurrió en mi paciente en la primera exploración, y por contra, cinco meses después, a pesar de tener un hígado algo más pequeño y encontrarse subjetivamente mejor, las citadas pruebas se han positivado, aunque no de forma intensa. Este hecho nos obliga a considerar que la célula hepática se encuentra relativamente indemne en su capacidad funcional cuando el conjuntivo y retículo-endotelial de este órgano sufre intensas perturbaciones y presenta fenómenos de hipertrofia.

En estas cirrosis falta generalmente la ictericia, la ascitis es sólo un síntoma tardío presente en el 18 por 100 de los casos y no se observa circulación complementaria, siendo excepcionales otras complicaciones de hipertensión portal.

Pero esta enfermedad hepática de la que nos estamos ocupando no siempre existe en la hemocromatosis, sino que falta en el 10 por 100 de los casos.

Prosigamos ahora con el tercer gran síntoma, la diabetes, que como vimos no está presente aún en nuestro sujeto de estudio y que en general las estadísticas confirman un promedio del 25 por 100 de ausencias, aunque en estos casos casi siempre es posible demostrar una menor o mayor disglucemia, siendo más frecuente la hiperglucemia que la glucosuria. En general, la diabetes sólo aparece después de años de declarada la hepatomegalia, siendo su curso y reacción a la insulina muy dispares, unas veces tan refractaria como en el caso comunicado por LIGHTMAN, que se administraron 1.000 unidades diarias, presentando otros con facilidad crisis de hipoglucemia graves, lo que se atribuye a una reacción anómala a la insulina determinada por la presencia de la lesión hepática. Otras de estas hipoglucemias han sido adjudicadas a hiperpituitarismo, contra los que JAGIG recomendó la irradiación hipofisaria.

La diabetes en la hemocromatosis, según SHELDON, sólo tiene lugar cuando el hierro del páncreas excede de 1,5 por 100, y esto nos lleva de la mano a considerar qué ocurre en este órgano, interventor tan importante en el metabolismo hidrocarbonado.

El páncreas suele ser mayor que lo normal, de color herrumbroso similar al del hígado, con lesiones cirróticas, que afectan parénquima y conjuntivo, estando los islotes de Langerhans reducidos en número, en general poco pigmentados aunque presentan fibrosis en el 80 por 100. De todas formas, como dice HENNING, llama la atención que las islas apenas están afectadas mientras existe un gran cirrosis pancreática.

A esta enfermedad pancreática se atribuye la "diabetes bronceada", si bien NAUNYN también concede importancia a factores hepatógenos, y por cierto que la disglucemia de mi enfermo recuerda intensamente aquellas otras vistas en algunas cirrosis y en ciertas hepatitis y ello me lleva a considerar que la hiperglucemia que primero se observa en estos pacientes, antes de que se pueda hablar de una verdadera diabetes, es debida a la hepatopatía y sólo cuando el páncreas se afecta en grado sumo se presenta la diabetes pancreática.

Con estas lesiones que hemos descrito para el páncreas, no nos extrañará que en el 50 por 100 se presenten manifestaciones de insuficiencia externa y de ello es ejemplo el caso motivo de esta comunicación.

Terminemos con los cuatro punitales de la enfermedad refiriéndonos ahora a la disminución de la libido. Ya se ha dicho que éste es un síntoma muy constante, siendo los testículos atróficos, pequeños y blandos, sufriendo como alteración más frecuente la atrofia del epitelio germinal. Esta impotencia sexual se atribuye a falta de inactivación hepática de los estrógenos y a trastornos pigmentarios de la hipófisis anterior, habiéndose discutido qué era primero, si una disminución funcional del lóbulo anterior de la hipófisis o una atrofia testicular, pero medido en estos pacientes la hormona gonadotrópica y los andrógenos, se ha visto una normalidad de la primera y un déficit de los segundos, lo que aclara este punto.

Es comprensible que proceso tan polimorfo no conste sólo de los cuatro síntomas estudiados, sino que hay manifestaciones por parte de otros aparatos. Así, la astenia es particularmente intensa, presente en el 30 por 100 de los casos y atribuible a la insuficiencia hepática, suprarrenal, gonadal o a las lesiones que el depósito de pigmento produce en el músculo estriado. También se aprecia en los hemocromatósicos sudoración profusa, principalmente en extremidades. Estos fenómenos, referidos ambos en la historia de mi paciente, suelen ser de los primeros síntomas. Otras veces son crisis abdominales dolorosas (34 por 100).

El bazo puede ser normal, aunque la regla es que esté algo aumentado, no viéndose grandes esplenomegalias más que en el 10 por 100.

Las paratiroides y el tiroides están pigmentados, especialmente el último, que sufre intensas alteraciones fibróticas. La hipófisis contiene invariablemente pigmento, sobre todo en las células glandulares del lóbulo anterior. La corteza de las suprarrenales presenta grandes acumulos de hemosiderina, enfermando de tal modo a veces que motivan verdaderos Addison, siendo estos casos más difíciles para el diagnóstico diferencial. Los ganglios linfáticos, en especial los periportales y alrededor de la cabeza del páncreas, están aumentados en su tejido conectivo y contienen mucho hierro.

En el sistema nervioso se encuentran los plexos coroideos muy pigmentados con hemosiderina, contrastando claramente con el cerebro. A veces se notan alteraciones mentales como amnesia, temor, agitación y más rara vez trastornos del habla y del movimiento, temblores y ataxia, abolición de reflejos tendinosos y asincronía cerebelar. No está perturbada la sensibilidad superficial ni profunda.

BORK, encontró el cuadro hemático normal en 18 de 21 casos; EPPINGER, no halló anemias notables ni aumento de la proporción de bilirrubina e hierro en la bilis. Se ha aludido a la presencia de púrpura, y en mi caso existe un déficit de coagulación.

Pero una de las asociaciones sintomáticas más importante es la insuficiencia cardíaca.

Dado que la hemosiderina tiene predilección para depositarse en la fibra muscular estriada, es el corazón uno de los principales asientos, presentándose cardiopatías graves.

PARISCENTI, en 1950, asegura que la cardiopatía está clínicamente latente o manifiesta en muchos casos, encontrando en el electrocardiograma de los hemocromatósicos anomalías morfológicas del complejo auricular, retraso de la conducción aurículo-ventricular, ensanchamiento del complejo auricular inicial, inversión de la onda T en diversas derivaciones, con frecuencia sinusal moderada y tendencia al bloqueo del estímulo. Esta cardiopatía es clínicamente irreversible.

La tensión arterial máxima suele ser normal: la mínima tiende a disminuir.

CURSO CLÍNICO.

A veces se detiene, pero esto es excepcional, siendo lo ordinario la progresión, que puede durar años. Hasta hace poco el promedio de vida que se aceptaba es el de año y medio: últimamente se citan supervivencias de hasta trece años.

Mueren por insuficiencia cardíaca, hepática o suprarrenal; diabetes, hemorragias esofágicas, enfermedades intercurrentes, carcinoma primitivo de hígado (muy frecuente, 7 por 100 según BERK), lo que hace pensar que en la hemocromatosis existe un factor, además de la cirrosis, que contribuye a la transformación maligna en el hígado.

En esta enfermedad se presentan a veces dolores abdominales violentos, que en ocasiones son seguidos de cuadro de shock irreversibles que conducen al exitus letalis. En 1951 publica TAYLOR dos de estos casos, atribuyendo el shock a la brusca liberación de ferritina, sustancia que interviene en el metabolismo del hierro, tan aumentado en estos pacientes, y a la que recientemente se identifica con el elemento vasodilatador de Shorr.

DIAGNÓSTICO.

Cuando el cuadro clínico se presenta íntegro puede ser fácil, pero ya se ha repetido que no todos los casos muestran una sintomatología tan evidente que por ella sólo podamos hacer el diagnóstico, que en los síndromes incompletos puede ser difícil.

El diagnóstico precoz se hará teniendo presente la enfermedad, y sobre todo sus formas oligosintomáticas, y en aquellos casos que falten los que hemos llamado punitales básicos y sólo estén presentes síntomas secundarios, en especial una astenia particularmente intensa y a la que no se encuentra justificación, es obligado agotar los medios exploratorios, a los que me referiré poco más adelante.

La diferenciación con otros procesos puede ser difícil y de ellos los más importantes son: la argirosis, Addison, melanodermia arsenical, pelagra (con la que la han relacionado GILLMAN y GILLMAN en África del Sur), cirrosis biliar hipertrófica (ciertas cirrosis se acompañan de una melanosis que es más acusada en las zonas de piel expuestas a la luz), alcaponuria u ocrrosis, melanosarcomas y enfermedad de Schamberg o dermatosis pigmentaria progresiva.

Asimismo hay que diferenciarla de otras afecciones en que también hay acúmulo de hierro en el hígado o en la piel. La hemosiderosis hepática se registra en las insuficiencias cardíacas crónicas, estados hemolíticos, nefritis crónica, paludismo y en todos los procesos con destrucción sanguínea rápida o excesiva durante largo plazo. En las cirrosis por estados carentiales se dan, según KALK, hemocromatosis discretas.

Una vez sospechada la hemocromatosis, contamos con elementos diagnósticos para confirmar o desechar el diagnóstico. Estos son:

La reacción de Fishback, que consiste en la inyección intradérmica de unas gotas de solución, a partes iguales, de ferrocianuro potásico al 0,5 por 100 y de clorhídrico centinormal (0,01), con lo que aparece en los casos positivos una coloración celeste que se irá haciendo azul de cinco minutos a una hora después, y en los negativos no se ven más que el habón o pápula blanca rodeada de un halo rojo o enrojecido.

La positividad de esta reacción tiene valor diagnóstico; no así la negatividad, que no excluye la enfermedad, y de ello tenemos evidente muestra en mi enfermo, que la primera vez dió una coloración azulada que persistió varios días y que en la reacción efectuada cinco meses después fué negativa, lo que concordaba con la despigmentación cutánea del momento. (Ambas pruebas fueron efectuadas por el doctor VERDÚ.)

También es útil la investigación de hemosiderina en la orina mediante la reacción de Rous. En mi caso, el doctor RAYA ha encontrado de entre cuatro muestras de orina el pigmento férrico en dos, lo que indica que para negar la hemosiderinuria es conveniente repetir la busca durante varios días.

Asimismo se puede investigar la hemosiderina en líquido ascítico, cosa de la que nosotros no hemos adquirido experiencia.

A pesar del entusiasmo con que FINCH comentaba en 1949 el valor diagnóstico de la punción esternal, en mi hemocromatosico este proceder, investigado por el doctor RAYA, fué negativo.

También es útil la valoración de hierro en sangre, que está aumentado, pero como esto sucede también en otras enfermedades distintas tiene relativamente poco valor diagnóstico. Pero nosotros sabemos después de los estudios de HEILMAYER y PLOTNER en 1937 y los de MOORE en 1939 que el hierro de transporte va en el

sueco, estando parte de él unido a las proteínas y no siendo dializable, como comprobó BARKAN en 1933, siendo la proteína que lo fija según SCHADE (1943) de la fracción IV-4 de Cohn. Para KOESCHLIN esta proteína cristalizada sería una beta₁ globulina, que es incolora, pero que unida al hierro toma un color rojo asalmonado, que ha sido utilizado por SCHADE para medir la capacidad de fijar hierro de los sueros. Pues bien, RATH y FINCH en 1949 publican un trabajo en que describen la técnica por ellos empleada (*Jour. Clin. Invest.*, 28-I-79, 1949), encuentran aumentado el porcentaje de saturación férrica de las proteínas del suero en los hemocromatosicos, considerando este signo de utilidad para el diagnóstico del citado proceso.

Una prueba más es la toma de una pequeña biopsia cutánea, cosa fácil con anestesia local, que tratada previamente con sulfato amónico se le practica la reacción de Perls o la modificación de Hueck y muestra los depósitos pigmentarios en caso de existir. Practicada esta investigación en mi enfermo por el doctor RAYA, no tuvo valor diagnóstico.

Se ha recomendado por ALTHAUSEN y cols. la biopsia gástrica como mucho más útil que la de piel.

Pero el dato más concluyente es la biopsia hepática, la que hemos practicado en colaboración con el doctor RAYA mediante punción, apareciendo en las preparaciones grandes y claros acumulos de pigmento férrico, que se diferencia de las sideremias sintomáticas, en que en éstas se hace en grano fino y en la hemocromatosis en gránulo grueso.

También se puede recurrir a la peritoneoscopia.

Véanse las figuras 1, 2 y 3 de la punción biopsica de hígado (preparaciones obtenidas por el doctor RAYA).

ETIOPATOGENIA.

A esta enfermedad se le han adjudicado muchos agentes causales: paludismo, alcoholismo, etc. Es frecuente en los trabajadores metalúrgicos y en consumidores de licores destilados. MALLORY la atribuyó al aumento del cobre hepático, pero esto no se ha comprobado. El doctor CALERO, en su intervención en la discusión de este caso, resaltó acertadamente la coincidencia de que uno de los comunicados por el doctor RODA, el mío y otro visto por él habían trabajado con carbón. Existen muchas comunicaciones de presentación familiar, siendo muy interesante la de LAWRENCE, que estudia tres de estas agrupaciones: la primera familia, consta de dos hermanos hemocromatosicos seguros y dos posibles; la segunda, con dos hermanos gemelos afectos de esta enfermedad, y la tercera, de siete hermanos, cuatro habían muerto en guerra y de los tres restantes dos eran hemocromatosicos.

Para explicar este proceso se han formulado numerosas teorías, no siendo ninguna de ellas completamente satisfactoria. SHELDON ha reunido las distintas hipótesis en los siguientes grupos: 1.^o La diabetes, como fenómeno primitivo.

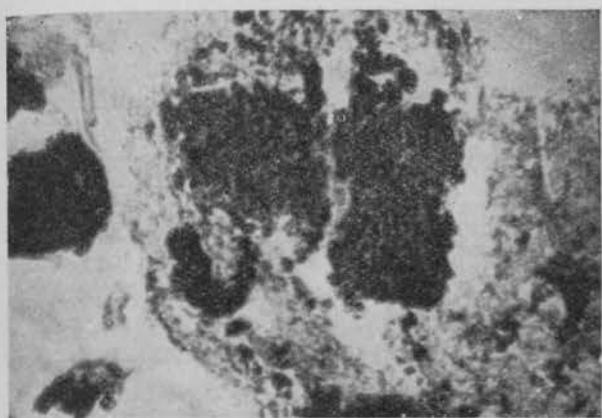


Fig. 1.

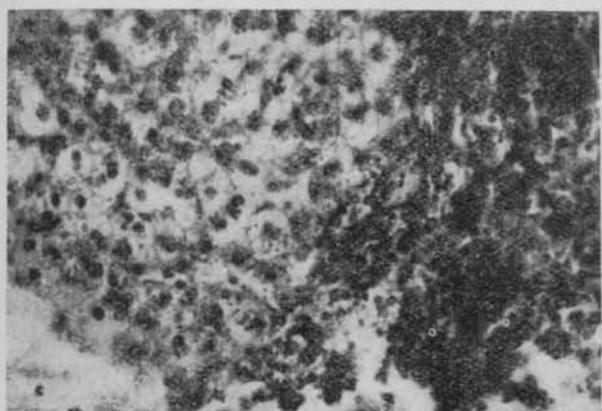


Fig. 2.

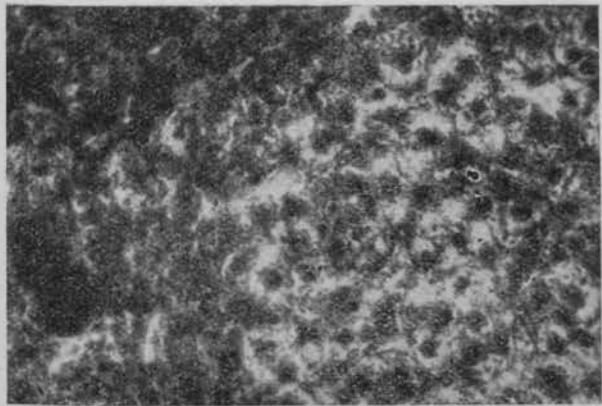


Fig. 3.

2.^o El hígado, como causa principal. 3.^o La destrucción hemática. 4.^o Un tóxico desconocido, o el alcohol, cinc, plomo o cobre. 5.^o Un trastorno de las suprarrenales. 6.^o Alteración del sistema retículo-endotelial en relación con el metabolismo de la hemoglobina. 7.^o La incapacidad de reducir el hierro de férrico a ferroso. 8.^o Que los tejidos tienen una avidez por el hierro espe-

cial. 9.^o Anomalías congénitas del metabolismo intracelular del hierro.

Para desentrañar algo la enmarañada selva de hechos y criterios que rodean la patogenia de la hemocromatosis es preciso entresacar sólo las opiniones más autorizadas y los datos de más valor, viéndose entonces cómo la luz se va haciendo lentamente y siguiendo el orden cronológico de las aportaciones de nuevos conocimientos científicos, que permiten comprender aspectos antes no claros, quedando no obstante grandes lagunas que nos niegan la solución total del problema.

Tiene decisiva importancia el hecho de que no exista anemia ni signos de destrucción excesiva de la sangre, cosa por demás sorprendente, pues la hemocromatosis se solía relacionar con estas causas. EPPINGER admite una enfermedad de sistema, "en la cual, junto a otras lesiones, incluso los elementos endoteliales han perdido la propiedad de poner a disposición del organismo la molécula liberada de hierro en la forma que aparentemente suele ocurrir en condiciones fisiológicas". Dentro de este orden de ideas, EPPINGER avanza un paso más y describe últimamente la hemocromatosis entre las enfermedades por atesoramiento. Estima que se trata de la coincidencia de dos procesos morbosos: una cirrosis y un trastorno metabólico de los pigmentos ferruginosos.

Se considera de diversos modos la relación causal entre la pigmentación y la cirrosis hepato-pancreática. Para HESS se trata de dos procesos, coincidentes e independientes, debidos a causa común. Según LUBARSCH, BORK y otros, que admiten una insuficiencia de la célula para eliminar el pigmento retenido en ella, creen que éste o sus etapas precursoras son el veneno círrógeno, lo que RÖSSLE niega porque no se presenta en todos los órganos, como consecuencia de la pigmentación, una inflamación esclerosante crónica con destrucción del parénquima equiparable a la cirrosis. A esta objeción de RÖSSLE se le puede oponer el que no todos los órganos reaccionan de igual forma, y si el hígado y el páncreas presentan cirrosis y las glándulas salivales con acúmulos pigmentarios no, hay que tener en cuenta que tampoco la hipófisis o los testículos se hacen círróticos, pero sí se afectan de otra forma.

Una de las opiniones más aceptada, con Rous, es que una cirrosis hepática inicial, de causa desconocida, determina insuficiencia eliminatoria del hierro, por incapacidad de reducir el ión férrico a ferroso, única forma en que se elimina. La retención del hierro en el hígado y páncreas produce fenómenos parenquimatosos e hiperplasia secundaria del tejido conjuntivo con una aceleración creciente del proceso morboso. La cantidad de hierro retenida procede de la hemólisis normal, pues en la hemocromatosis no hay signos de hiperemolisis. De aquí que se requieran tres años o más para alcanzar los 30

ó 40 gr. de hierro encontrados a veces. Es, pues, una verdadera enfermedad por aterosclerosis, una especie de gota férrica o siderosiderosis.

En América goza de mayor predicamento la opinión de SHELDON y DRY, que estiman el trastorno fundamental un error innato del metabolismo, tal vez congénito, por el que el hierro penetra en las células, pero no puede salir. Los síntomas de la enfermedad según ellos no se deben al error metabólico en sí mismo, sino más bien a sus efectos secundarios, en especial la destrucción celular y la fibrosis causada en varios órganos por el depósito pigmentario.

Piensa JIMÉNEZ DÍAZ que la cirrosis en la hemocromatosis es un caso más de este proceso por depósito, como en la tesaurismosis lipoidea, el Niemann-Pick, el Gaucher o la enfermedad de Gierke, siendo aquí consecutiva al depósito férrico, y éste, debido a un trastorno de su metabolismo, posiblemente un estado de afermentación como en la alcaptonuria, que sería un error congénito, por cuya causa el camino metabólico de la fracción férrica procedente de la destrucción hemática se haría por derroteros anormales, elaborándose un pigmento extraño que por acumulo en los órganos origina policirrosis, término con el que ASKANAZY definió esta enfermedad. También explicaría el lento almacenamiento, día a día, para pasar de 2 a 40 gr. en el decurso de la vida.

En los últimos tiempos se han adquirido nuevos conocimientos que conducen a una concepción más clara de la hemocromatosis. Nosotros sabemos que en esta enfermedad existe una cantidad enorme de hierro depositado en el organismo y una policirrosis, siendo bastante evidente que los órganos enferman tanto más cuanto mayor es el pigmento férrico que se les acumula, luego lo más lógico es aceptar, mientras no se demuestre lo contrario, que las lesiones de las distintas vísceras son consecutivas a la considerable impregnación de sus tejidos por estos pigmentos.

Sentada esta primera conclusión, queda por conocer el motivo por el cual estos pacientes reúnen cantidad tan excesiva de hierro y para ello debemos antes que nada conocer el metabolismo de dicho metal.

Después de los trabajos de GRANICK, sabemos que las células de la mucosa del intestino delgado contienen una proteína, apoferritina, que fija y retiene el hierro de los alimentos, que no pasa a la sangre más que cuando se necesita, pero si esto no sucede, es congelado por la apoferritina y si a esta barrera llega en exceso es eliminado con las heces.

En caso de necesitarse el hierro de este primer depósito en el intestino, la apoferritina libera ferritina, proteína descubierta por LAUFERBERGER en 1937, que la aisló del bazo del conejo, y que posee un 23 por 100 de su peso en hierro; ésta se deposita casi en su totalidad en el hígado,

do, como ha podido comprobar GRANICK después de administrar preparados radioactivos férricos, encontrando el 80 por 100 en forma de ferritina acumulada en el hígado. El hierro de esta proteína puede ser liberado con facilidad y utilizado para sintetizar la hemoglobina.

Cada vez que el organismo está necesitado de hierro aumenta la absorción intestinal, como comprobaron HAHN y cols. en perros anémicos por repetidas sangrías, lo que ha recibido cumplida confirmación por parte de COPP y GREENBERG trabajando con iones marcados de hierro.

Pero así como todo está bien dispuesto para la absorción regulada según las necesidades del hierro, no ocurre lo mismo para la eliminación. Ello será debido a que en condiciones fisiológicas escaso o nulo es el hierro sobrante en desasía, ya que el que no se encuentre en uso está preparado para ello en los depósitos normales de reserva y por eso el organismo no dispone de medios para eliminar el sobrante exagerado de este metal. Cuenta con una barrera eficaz a la entrada, pero no con un dispositivo útil para la salida.

Buen ejemplo de que esto es así lo tenemos en las hemosiderosis por transfusiones repetidas, sobre las que nos ilustran MUIRHEAD y colaboradores presentando cinco casos que añaden a otros trece encontrados en la literatura hasta 1949. NORRIS y GUCK publican una hemocromatosis exógena por 100 transfusiones de 500 c. c. que desarrolló pigmentación cutánea, acumulos masivos de hemosiderina y diabetes, pero no cirrosis hepática.

Por tanto, si en los hemocromatósicos genuinos existe una cantidad excesiva de hierro, lo primero que es obligado pensar es en una rotura o defecto de la barrera de contención intestinal, la que sabemos que en condiciones normales no puede ser forzada por mucha cantidad de este metal que se ingiera con los alimentos o en forma medicamentosa (ALTHAUSEN).

FINCH acepta que el trastorno esencial en la hemocromatosis tiene que consistir en un aumento de la absorción intestinal del hierro; lo mismo sostienen ALTHAUSEN y cols. según se deduce de los estudios efectuados con radiohierro (1951). ALPER y SAVAGE publican en 1951 las investigaciones llevadas a cabo con iones marcados en uno de estos pacientes, observando cómo retiene una gran proporción de este metal, depositándose la mayoría en hígado, luego corazón, etc.

Esta anómala absorción intestinal puede tener lugar porque la barrera se ha hecho permeable, o porque un error metabólico interno retiene el hierro procedente de la destrucción de la hemoglobina en pigmentos no movilizables. Pero esto último sabemos ahora que no es cierto, ya que la regeneración de los hematíes se muestra acelerada en los hemocromatósicos, lo que nos conduce a pensar que el hierro de la hemosiderina puede ser utilizado y esto se sos-

tiene por el hecho de que BEYERS y GITLOW ven en un hemocromatósico sometido a dieta deficiente en hierro, que sintetiza mayor cantidad de hemoglobina de la que cabía esperar con reservas normales de hierro, demostrándose la capacidad fisiológica de los depósitos excesivos de este metal para producir hemoglobina. FINCH, sangrando repetidas veces a varios de estos pacientes, comprueba que no disminuye la sideremia ni se presenta ningún otro signo de deficiencia de este metal.

Como más adelante veremos, en mi paciente sometido durante meses a dieta lo más exenta posible de hierro y a continuadas extracciones de sangre, tampoco presenta anemia.

Estos datos nos obligan a volver a la absorción intestinal excesiva, estudiada por DURBACH en otro hemocromatósico, observando que retenía el 20 por 100 de hierro radioactivo, no apreciando más que el 2 por 100 en la sangre, estimando que absorbió cinco veces más hierro del que podía transformar en hemoglobina, persistiendo cinco meses después casi todo este hierro acumulado en hígado y corazón.

Nada hace comprender mejor el problema que la frase tan descriptiva de ALTHAUSEN "que al fallar los mecanismos reguladores de la absorción del hierro en estos pacientes, pasa como el agua por el colador, sin control de ningún género" (1952).

La razón de por qué esto ocurre es sobre la que nada sabemos en realidad. Puede ser un defecto congénito o adquirido. Para BUTT y WILDER, fundándose en los trabajos experimentales de TAYLOR, STIVEN y REID en la producción de siderosis en el gato, es una hipovitaminosis A durante la vida fetal determinante de algún defecto de la mucosa intestinal que permitiría la entrada de cantidades mínimas o excesivas de hierro. Para otros serían factores constitucionales o heredo-familiares y algunos lo relacionan con defectos de la dieta y con carencias múltiples; sin embargo, esto no parece comprobado.

Como con la alimentación ingresan cantidades mínimas de hierro, el acúmulo se efectúa a través de amplio espacio de tiempo y el sobrante férrico se acumula en los tejidos en forma de hemosiderina y hemofuscina, pigmentos como hemos visto movilizables, aunque seguramente menos que los de los depósitos normales. Esta siderosis trae como consecuencia la enfermedad de los órganos y con ella los síntomas que caracterizan al proceso.

La rareza de la hemocromatosis en la mujer sería debido, según ALTHAUSEN, a que se pierde el exceso de hierro por la sangre menstrual y la que la padece es por alteraciones menstruales.

TRATAMIENTO.

Hasta ahora no hemos contado más que con el sintomático, acudiendo con una medicación

de sostén y paliativa a taponar las distintas brechas que se iban presentando.

Con arreglo al criterio patogénico que se ha expuesto, estimo que lo más lógico en estos pacientes es restringir los alimentos ricos en hierro y recurrir a las sangrías repetidas. Como esto último no es posible a largo plazo, ya que es difícil que se tolere la continua merma de todos los productos de la sangre, yo he venido utilizando, en colaboración con el hematólogo doctor ELOY, la extracción de 500 c. c. de sangre y reinyección de la misma desglobulizada, aproximadamente cada semana y bajo control riguroso de hematíes, hemoglobina e hierro hemático, con revisiones más completas mensuales.

Desde primeros de marzo pasado hasta el momento de enviar esta publicación (final de agosto de 1953), en que se ha seguido este tratamiento, unido a una dieta deficiente en hierro, sólo en dos ocasiones he tenido que aplazar la exanguino-transfusión desglubulizante por bajar los hematíes de 4.000.000, pero cuatro o cinco días más tarde había vuelto a las cifras en él constante, tanto en hematíes como en hemoglobina.

Con esto no pretendo que las lesiones ya irreversibles vayan a curar, pero sí se puede detener la evolución rápida del proceso y quién sabe lo que la experiencia más amplia de esta terapéutica nos pueda aportar. Por lo pronto mi enfermo, cuando lo cogimos, estaba en mal estado general, y salvo una breve remisión le veíamos empeorar bastante aprisa pese a toda la gama de medicamentos coadyuvantes recomendados hasta ahora, y desde que se inició este tratamiento se sostiene relativamente bien, ha podido reanudar el trabajo, para el que antes se encontraba imposibilitado; su moral está más elevada, la libido ha mejorado discretamente y no le añado otra medicación que pancreatina, con la que sostiene una buena función digestiva, que desde luego se perturba con tendencia a la diarrea en cuanto deja de tomarla. El hígado, aunque no tanto como antes, sigue grande.

Sólo el seguir durante un plazo más largo este caso y la constatación con otros podría dar idea de la verdadera utilidad de este proceder terapéutico.

En un nuevo hemocromatósico que asistí en colaboración con el doctor PASTOR poco después de la presentación de este caso en el Colegio Oficial de Médicos de Málaga, no fué posible realizar el citado tratamiento.

Se trataba de un individuo de cuarenta y un años, practicante, residente en Algeciras, que había sufrido dos brotes de reuma cardioarticular agudo y que desde 1944 venía observando disminución de la libido, que iba "in crescendo", sin llegar a ser total. Desde 1948 tiene diarreas tipo sprue y pigmentación pardo-grisácea de la piel, y que cuando lo vimos en abril del presente año llevaba dos meses con diabetes grave y aquejaba astenia intensa.

Se trataba de un sujeto asténico, con deficiente esta-

do de nutrición, que presentaba pigmentación pardo-grisácea en rostro y genitales, con tensión arterial máxima 12 y mínima 8, con un hígado aumentado en dos traveses de dedo a expensas de su lóbulo izquierdo, duro, no doloroso y con testículos blandos, dando al tacto sensación gelatinosa. Las reacciones de Hanger y cadmio fueron débilmente positivas y las de McLagan, Kunkel y Takata, negativas. En el sedimento de orina encontró el doctor ALVAREZ BETES hemosiderina, y la biopsia cutánea, estudiada por el doctor MORALES PLEGUEUZO, nos informó que aunque la piel está indudablemente alterada, sus lesiones por sí solas no permiten hacer un diagnóstico.

Este paciente, según informes, ha muerto recientemente después de agravarse más su diabetes.

RESUMEN.

Se exponen dos casos de hemocromatosis, efectuando un estudio de esta enfermedad, en el que se describe la clínica, se discute la patogenia, aceptando la concepción de un déficit en la barrera intestinal para el hierro que penetrando en cantidades anómalas en el organismo ocasiona los depósitos pigmentarios y como consecuencia la policirrosis.

Asimismo, y derivado de esta idea patogénica, se expone un tratamiento efectuado con exanguino-transfusión desglobulizante y dieta deficitaria en hierro.

SUMMARY

Two cases are reported of haemochromatosis. A study is carried out of that disease. Its clinical symptomatology is described and its pathogenesis discussed. The view is accepted that a faulty intestinal barrier to iron would cause that substance to enter the organism in abnormally large amounts thus giving rise to pig-

ment deposits and, as a result of this, polycirrosis.

A form of treatment derived from that pathogenic view is likewise given. It is based on exchange transfusion and low-iron diet.

ZUSAMMENFASSUNG

Man bringt zwei Fälle mit Haemochromatose, die als Grundlage für ein eingehendes Studium dieser Krankheit dienen. Man beschreibt die Klinik und die Pathogenese und kommt zu der Auffassung, dass es sich hierbei um eine ungenügende Schranke im Darm für Eisen handelt. So kommt Eisen in anormalen Mengen in den Organismus und führt zu den Pigmentdepots, die ihrerseits zur Polycyrrhose führen.

Als Folge dieser pathogenetischen Auffassung empfiehlt man eine Behandlung, auf Grund einer eisenarmen Diaet und einer Aderlasstransfusion, die zum Austausch der Blutkörperchen dient.

RÉSUMÉ

On expose deux cas d'hémocromatose en effectuant une étude de cette maladie où on décrit la clinique; on discute la pathogénie en acceptant la conception d'un déficit dans la barrière intestinale pour le fer qui, en pénétrant en quantités anormales dans l'organisme produit les dépôts pigmentaires et, comme conséquence, la polycirrhose.

Ainsi, et dérivé de cette idée pathogénique, on expose un traitement effectué avec l'éxanguine-transfusion déglobulisante et diète déficitaire en fer.

NOTAS CLÍNICAS

SOBRE UN CASO DE RETICULOSIS ACUMULATIVA LIPOIDICA NO CONOCIDA (*)

R. A. BRANDÁN y J. GONZÁLEZ WARCALDE.

El capítulo de las reticulosis en general, y el de las reticulosis acumulativas en especial, si bien se amplía con nuevos aportes de la literatura médica, comprende cuadros clínicos y anatopatológicos de difícil interpretación y que muchas veces es imposible situar entre las for-

mas ya descritas por los distintos autores. Por ese motivo, creemos necesario el examen cuidadoso de nuevos casos, en especial de aquellos cuyos caracteres clínicos y anatopatológicos se apartan de los publicados; con esto se ha de llegar a un estudio más completo de este capítulo complejo y relativamente nuevo de la patología.

Nuestra observación de una forma acumulativa de reticulopatía se presenta como una enfermedad fundamental, generalizada en la piel y ganglios linfáticos, y con probable participación hepato-lienal. Las granulomatosis linfoides como formas localizadas o secundarias a otras enfermedades fundamentales como la dia-

(*) Trabajo de la Cátedra de Clínica Médica y del Instituto de Anatomía Patológica. Córdoba (R. A.).