

## Anemia sideroblástica en saturnismo

RAÚL AMBRIZ-FERNÁNDEZ,  
ARMANDO SINCO-ANGELES,  
GUILLERMO CONTE-LANZA,  
AGUSTÍN AVILÉS-MIRANDA y  
JAVIER PIZZUTO-CHÁVEZ \*

*En un paciente con saturnismo subagudo no laboral se presentaron diversas alteraciones hematológicas como anemia hipocrómica, reticulocitosis, basofilia difusa, punteado basófilo con normoblastos en la sangre periférica y leucocitosis transitoria. También exhibió hiperferremia, eritropoyesis inefectiva demostrada por estudio de la cinética del hierro y en la médula ósea, datos característicos del síndrome de anemia sideroblástica, revelados con la tinción de azul de Prusia. Igualmente se descubrió saturnismo en la madre, el que se manifestó por anemia hipocrómica y reticulocitosis. Ambas personas bebían agua conservada en una jarra de arcilla vidriada, que resultó ser la fuente de intoxicación. Se recomienda estudiar a fondo la índole de la anemia en todo paciente con plumbismo.*

CLAVES: Intoxicación plúmbica, anemia sideroblástica, contaminación, estudios hematológicos.

Recibido: 5 de marzo de 1980.

Aceptado: 4 de diciembre de 1981.

\* Académico numerario.

Todos los autores. Servicio de Hematología. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

En nuestro medio el saturnismo ocurre principalmente como enfermedad laboral, pero también se presenta muy esporádicamente en otras circunstancias que en ocasiones hacen difícil su reconocimiento.<sup>1-8</sup>

La anemia sideroblástica es una anomalía de la eritropoyesis hereditaria o adquirida. Sus características más sobresalientes son: hipocromía en los

glóbulos rojos, aumento del hierro en el suero y en la médula ósea; con la tinción de azul de Prusia se demuestran sideroblastos patológicos, cuyo citoplasma exhibe gran número de gránulos de hierro que se localizan en las mitocondrias y forman un anillo característico en torno al núcleo. Por ello estas células se conocen como sideroblastos en anillos; ocurren en las anemias sideroblásticas, en las talasemias y en el saturnismo.<sup>9-13</sup>

Llama la atención que a pesar de lo frecuente, tanto de la contaminación ambiental por plomo como del saturnismo,<sup>1-8</sup> al aparición de anemia sideroblástica en estos pacientes se haya documentado hasta ahora tan sólo en cuatro casos.<sup>14-16</sup>

El objeto de este trabajo es informar un caso más de la asociación de anemia sideroblástica y saturnismo. Se trataba de un paciente con saturnismo no laboral, en quien aparecieron muchos de los defectos hematológicos documentados en la intoxicación por plomo.

### Caso clínico

Varón de 20 años de edad, estudiante, sin antecedentes de anemia ni de ictericia familiar. Estuvo en contacto con pinturas y ácido acético en enero de 1977. Durante los cuatro años previos al ingreso del paciente, tanto él como sus familiares habían ingerido agua colectada en una jarra de barro vidriada fabricada en el estado de Michoacán, en la cual se pudo demostrar posteriormente un elevado contenido de plomo.

El 21 de mayo de 1977 el paciente sufrió por primera vez dolor epigástrico y mesogástrico, que fue constante, opresivo y a veces urente y que se acompañó de náusea y vómitos. Presentó además disuria e ictericia leve y la transaminasa glutámico-pirúvica fue de 461,51 nKat/l (133 U/ml) (valor normal: < 121,45 nKat/l, < 35 U/ml), por lo que se sospechó la existencia de hepatitis. Por persistir las manifestaciones antes mencionadas, el 6 de junio de 1977 el enfermo ingresó al servicio, donde se comprobó la ictericia y se encontraron además dolor y rigidez muscular en el hipogástrico y datos de impacto fecal.

Los exámenes de laboratorio mostraron anemia hipocrómica normocítica con normoblastos, basofilia difusa y anillos de Cabot (cuadro 1). Más adelante se agravó la anemia y se observaron eritrocitos con punteado basófilo y basofilia difusa, reticulocitosis persistente y leucocitosis transitoria.

La concentración sérica de bilirrubinas fue de 28,72  $\mu\text{mol/l}$  (1,68 mg/dl) (valor normal: < 13,66  $\mu\text{mol/l}$ , < 0,8 mg/dl); el exceso ocurrió a expensas de la fracción directa. La transaminasa glutámico-oxalacética varió de 173,5 a 277,6 nKat/l (50 a 80 U/ml) (valor normal < 138,8 nKat/l, < 40 U/ml), la transaminasa glutámico-pirúvica de 138,8 a 211,67 nKat/l (40 a 61 U/ml) (valor normal: < 121,46 nKat/l, < 35 U/ml) y la fosfatasa alcalina del suero entre 40,588 y 41,700  $\mu\text{kat/l}$  (146 a 150 mU/ml) (valor normal: < 23,630  $\mu\text{kat/l}$ , < 85 mU/ml). Otros estudios paraclínicos en el sangre informaron valores normales para deshidrogenasa láctica, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol y fracciones proteicas. Los cultivos para bacterias, los exámenes coproparasitoscópicos y la prueba VDRL, las células LE, la fracción C3 del complemento, el antígeno y el anticuerpo de la hepatitis B y los anticuerpos por inmunofluorescencia (antinucleares, anti-

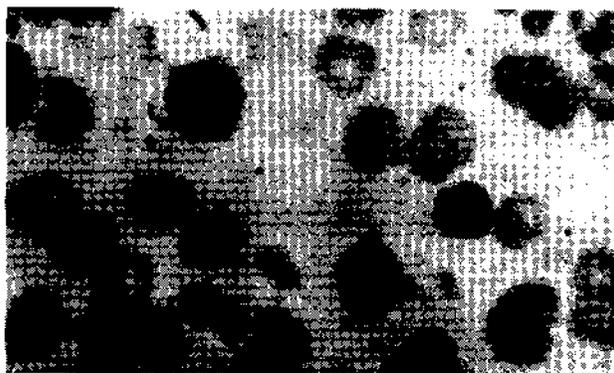


Fig. 1. Estudio de aspirado de médula ósea que muestra un sideroblasto en anillo y siderocitos. Tinción de azul de Prusia. 1000X.

mitocondriales y antimúsculo liso), lo mismo que la reacción de Paul Bunnell y la electroforesis de lipoproteínas, fueron negativos o normales.

Se demostró hiperferremia y reducción de la capacidad de fijación del hierro a la transferrina. Fueron negativas la prueba de Coombs directo y las de investigación de hemólisis; sin embargo la autohemólisis fue anormal y se corrigió en forma parcial con la adición de ATP y glucosa a las 48 horas. Por lo anterior se dosificó la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica, que resultó ser normal. La fragilidad globular de los eritrocitos del paciente a soluciones hipotónicas fue anormalmente baja. La inducción de drepanocitos con metabisulfito de sodio resultó negativa y en la electroforesis de hemoglobina se demostró pequeño aumento de la hemoglobina A<sub>2</sub> (cuadro 1).

La radiografía simple del abdomen ratificó los datos de impactación fecal en tanto que la del tórax, la serie gastroduodenal y el colon por enema efectuados posteriormente, así como la urografía excretora y la colecistografía proporcionaron datos normales. El gammagrama hepatosplénico no mostró alteraciones y el de la médula ósea, efectuado con tecnecio 99, enseñó escasa concentración del radiocoloide en el reticuloendotelio medular.

Se efectuó biopsia de hígado, que resultó normal. El estudio de médula ósea obtenida por aspiración en el hueso ilíaco demostró hiperplasia normoblástica y aumento de histiocitos y de células plasmáticas de aspecto normal. Con la tinción de azul de Prusia se encontraron en la médula ósea grumos gruesos de hierro, calificados como ++++. Se observaron además numerosos siderocitos y 66 por ciento de sideroblastos, de los cuales 36 por ciento eran en "anillo" (fig. 1).

En el estudio de cinética con 10  $\mu\text{Ci}$  de hierro 59 (<sup>59</sup>Fe), la depuración plasmática se halló en un valor normal alto. La tasa de intercambio del hierro sérico fue normal y hubo disminución clara del recambio diario por los eritrocitos; tales datos fueron interpretados como compatibles con eritropoyesis inefectiva (cuadro 2).

Como se muestra en el cuadro 1, el estudio de la madre del paciente demostró que ella también padecía anemia hipocrómica-normocítica con reticulocitosis y hemoglobina A<sub>2</sub> en el límite normal alto; en tanto que fueron normales o negativas las pruebas de hemólisis, las del hierro sérico y de la capacidad de fijación total del hierro a la transferrina y la fragilidad globular. En un hermano del paciente no se identificaron alteraciones hematológicas.

Cuadro 1. Alteraciones de laboratorio en un paciente con anemia sideroblástica por saturnismo.

Estudio	Paciente	Madre	Hermano	Normales
Hemoglobina (g/l)	112 a 90	103	133	140 ± 20
Hematocrito	0,34 a 0,31	0,34	0,42	0,42 ± 0,5
CMHG* (g/dl)	31 a 30	30,4	31,3	32,6 ± 1
VGM* (fl)	93 a 91	95	93	91 ± 6
Reticulocitos (10 <sup>9</sup> /l)	3 a 4,2	6,6	1,0	1,0 ± 5
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /l)	11,0 a 13,2	6,7	8,0	4,3 a 10,0
Hierro sérico (µmol/l)	35,8	20,5	16,1	14 a 29
CFT* del hierro (µmol/l)	37,5	63,5	59,9	45 a 72
<b>Pruebas de hemólisis</b>				
(Coombs directo)		Negativo		Negativo
Hemoglobina libre en el plasma (g/l)		40,00	22,00	8,00
Haptoglobinas (g/l)		1,00	1,50	1,50 ± 5,0
Hemólisis ácida, sacarosa y con inulina		Negativas	Negativas	Negativas
<b>Autohemólisis (porciento)</b>				
24 horas: Sin glucosa		1,0		0,05 - 0,5
Con glucosa		0,14		0,0 - 0,4
Con ATP		0,15		0,0 - 0,4
48 horas: Sin glucosa		6,6		0,4 - 4,5
Con glucosa		2,3		0,03 - 0,4
Con ATP		1,04		0,0 - 0,4
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (porciento)		3,4		< 5,0
<b>Fragilidad globular o soluciones hipotónicas</b>				
0 horas: el 50 por ciento		0,37	0,40	0,40 - 0,45
24 horas: el 50 por ciento		0,46	0,47	0,50 - 0,55
Inducción de drepanocitos (metabisulfito de sodio)		Negativa	Negativa	Negativa
<b>Electroforesis de hemoglobinas (porciento)</b>				
A <sub>1</sub>	90,2	90,9	93,8	93 - 95,2
A <sub>2</sub>	4,4	3,6	1,9	2,7 - 3,5
F	1,8	2,6	2,5	2 + 1,5

\* CMHG: Concentración media de hemoglobina globular. VGM: Volumen globular medio eritrocítico. CFT: Capacidad de fijación total a la transferrina.

Cuadro 2. Cinética del hierro en un paciente con anemia sideroblástica por saturnismo.\*

	Paciente	Normal
Depuración plasmática (minutos)	60	60-90
Tasa de intercambio del hierro sérico (mg/día)	35,6	27-42
Recambio del hierro (por ciento/día) por eritrocitos	0,60	0,9-1,8

\* Se detectó aumento de la radiactividad en el hígado.

Cuadro 3. Dosificación de plomo\* en anemia sideroblástica por saturnismo.

	Plomo en sangre (μmol/l)	Plomo en orina (μmol/l)	Coproporfirinas urinarias ((nmol/l)).
Paciente	5,08816 y 6,16174	14,0420 y 9,0860	5393,92
Madre	5,26984 y 5,29466	6,6040 y 6,6040	4575,20
Normales	0,822283 ± 0,232	1,06172 ± 0,316	1826,00

Dosificación de plomo en la jarra de barro: 0,2095562 μmol/l (normal: cero).

\* Por espectrometría de absorción atómica.

Cuadro 4. Frecuencia de anemia sideroblástica en el saturnismo.

Autores	Población analizada		Casos con anemia sideroblástica
	(Núm. de sujetos)	Saturnismo	
Ordóñez <sup>2</sup>	752	79	
Montoya <sup>5</sup>		30	
Lin-Fu <sup>6</sup>	344 657	30 330	
	6 151	1 144	
	731	20	
	106*	3*	
Dacie <sup>14</sup>		2	2
Berk <sup>15</sup>		1	1
Ríos <sup>16</sup>		1	1
Albahary <sup>18</sup>		12	
Boyet <sup>19</sup>		15**	
Paglia <sup>20</sup>		9	
Valentine <sup>21</sup>		1***	
Paglia <sup>22</sup>		15	
Piddington <sup>23</sup>		27	

\* Predominó en personal de gasolineras y en mecánicos.

\*\* En seis de los casos informados se efectuó tinción del hierro en la médula ósea. En cuatro fue normal y en los otros dos estuvo aumentado en las células reticulares.

\*\*\* Se informa de aumento del hierro en la médula ósea.

### Evolución

Al cabo de seis días del ingreso y con tratamiento únicamente sintomático las manifestaciones clínicas del paciente desaparecieron; se resolvió el impacto fecal y permaneció asintomático. Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático remitieron espontáneamente al cabo de un mes, y desde agosto de 1977, se observó recuperación total con desaparición de las anomalías en la biometría hemática. En noviembre de 1977 las cifras de hemoglobina A<sub>2</sub> se normalizaron (3,0%), así como las de fragilidad globular. En esta ocasión se efectuó un nuevo estudio de médula ósea, cuyas características morfológicas fueron parecidas a las de la inicial, pero con distribución del hierro intercelular normal y 60 por ciento de sideroblastos, de los cuales sólo 3 por ciento eran sideroblastos en "anillo". En esa misma fecha se documentó, tanto en el paciente como en la madre, un aumento de la concentración de plomo, en la sangre y en la orina, así como de las coproporfirinas urinarias (cuadro 3).

La investigación intencionada para aclarar el origen de la intoxicación por plomo permitió demostrar que la fuente principal de contaminación estaba en la jarra de barro utilizada diariamente para coleccionar el agua que ingerían (cuadro 3). Es de interés mencionar que el hermano en quien no se demostraron anomalías hematológicas no tomaba agua de esa vasija.

En los normoblastos de la médula ósea de los seres humanos las mitocondrias se encuentran alrededor del núcleo y cuando se llenan anormalmente de hierro, su demostración mediante la tinción con azul de Prusia y su peculiar distribución, es lo que caracteriza a los sideroblastos anormales en "anillo". La demostración de tales defectos establece el diagnóstico de anemia sideroblástica, la cual es una afección de observación poco común.<sup>9-12,14-19</sup>

La intoxicación por plomo da lugar a múltiples alteraciones. Entre las más importantes se encuentran los defectos que provoca en la biosíntesis del hemo de la hemoglobina, en la que dicho metal bloquea los grupos sulfhidrilo que son necesarios para la actividad de varias enzimas,<sup>9-13,12,17-23</sup> como las que participan en la síntesis del hemo. Se considera que la alteración principal consiste en inhibición de la actividad de la sintetasa del hemo.<sup>9</sup> Al reducirse la formación del hemo se acumulan metabolitos intermedios, como coproporfirinas y hierro no hemo intramitocondrial.<sup>3,5,7-10,12,14-22</sup> Las coproporfirinas se encuentran aumentadas en la orina de estos enfermos, como se demostró en este caso.

En estudios experimentales se ha observado que el plomo puede dar lugar a disminución del ingreso de hierro a las células eritroides en proceso de maduración. También se ha demostrado que compete con el hierro por los sitios de unión intracelular, con lo que puede impedir la entrada de este metal a las mitocondrias y por lo mismo, evitar la formación de sideroblastos en anillo.<sup>9-24</sup> Lo anterior explica por qué puede no encontrarse la anomalía de los sideroblastos que nos ocupa, en todos los casos con intoxicación por plomo.

Desde el punto de vista hematológico, la intoxicación por plomo determina la aparición del punteado basófilo en los eritrocitos, como se demostró en el enfermo; tal punteado basófilo se ha atribuido también a agregación de ribosomas parcialmente degradados.<sup>9,12,14,15,17-21</sup> Ocurre hemólisis porque el plomo altera la conformación de las lipoproteínas de la membrana celular, lo que daña la bomba de sodio y potasio dependiente de ATP asa, lo cual determina pérdida importante del potasio de las células eritroides.<sup>9,12,17,18</sup>

Además el plomo reduce la actividad de la enzima pirimidino 5'-nucleotidasa, con lo que origina acúmulo intracelular de nucleótidos con anillo pirimidínico, lo que facilita la destrucción de los glóbulos rojos y la eritropoyesis inefectiva.<sup>9,12,15,17-22</sup>

Otros efectos de interés en el saturnismo incluyen la inhibición directa en la síntesis de la globulina,<sup>17,18,23,25</sup> tanto de las cadenas alfa como de las cadenas beta, lo que en unos casos disminuye la formación de la hemoglobina A<sub>1</sub> y en otros aumenta la de la hemoglobina A<sub>2</sub>.<sup>9,17,18</sup>

Como la intoxicación por plomo puede aumentar la resistencia globular a las soluciones hipotónicas,<sup>9,15,18</sup> como se demostró en el paciente motivo de esta comunicación, es posible confundir el diagnóstico de anemia sideroblástica por saturnis-

mo con el de otra anemia hemolítica hipocrómica con defectos en la síntesis de la globulina como la talasemia. Esta enfermedad hereditaria es capaz por sí misma de producir sobrecarga tisular de hierro, originar la presencia de sideroblastos en "anillo" en la médula ósea y presentar el patrón característico de la eritropoyesis inefectiva.<sup>9-12</sup>

Se ha informado que el plomo se concentra cerca de 50 veces más en la médula ósea que en la sangre periférica<sup>9,18</sup> y que la intoxicación subaguda por plomo produce manifestaciones clínicas y bioquímicas cuando se alcanzan concentraciones en sangre de 60 a 70 µg/dl.<sup>1,2,3,6,7,22,23</sup> a veces anemia cuando se llegan a los 80 µg/dl<sup>22</sup> y en muchos casos anemia hipocrómica cuando hay más de 110 µg/dl.<sup>8,20,21,22</sup>

Por lo anterior era de esperarse que la aparición de anemia sideroblástica en los pacientes con saturnismo fuera muy frecuente. Sin embargo, la revisión de la literatura revela lo contrario (cuadro 4), pues hasta ahora son apenas cuatro los casos informados con esa doble asociación. Quizás tales informes sean escasos, por la poca atención que se le ha dado a la búsqueda de sideroblastos anormales en pacientes con saturnismo. Así, de los seis pacientes con intoxicación plúmbica atendidos en el Hospital General del Centro Médico Nacional entre 1963 y 1978, únicamente en el presente caso se investigó y demostró la combinación con anemia sideroblástica.

Resulta indispensable buscar esta asociación en todo paciente con saturnismo, para lograr una información precisa acerca de su verdadera frecuencia.

#### REFERENCIAS

- Molina Ballesteros, G.: Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. I. Introducción. GAC. MÉD. MÉX. 113:213, 1977.
- Ordóñez, B. R.: Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. II. Epidemiología. GAC. MÉD. MÉX. 113:215, 1977.
- Zúñiga-Charles, M. A.: Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. V. Diagnóstico de laboratorio de la intoxicación por plomo. GAC. MÉD. MÉX. 113:226, 1977.
- Garza-Chapa, R.: Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. VI. Contaminación por plomo y estudios cromosómicos. GAC. MÉD. MÉX. 113:230, 1977.
- Montoya, C. M.; Pérez, L. C. y Ramírez, B. V. A.: Tratamiento del saturnismo. Estudio comparativo de la eficacia terapéutica de dos agentes quelantes. Rev. Méd. IMSS. (Méx.) 18:21, 1979.
- Lin-Fu, J. S.: Vulnerability of children to lead exposure toxicity. New Engl. J. Med. 289:1229, 1973.
- Anderson, K. E.; Fischbein, A.; Kestenbaum, D.; Sassa, S.; Alvarez, A. P. y Kappas, A.: Plumbism from airborne lead in a firing range. An unusual exposure to a toxic heavy metal. Am. J. Med. 63:306, 1977.
- Dickinson, L.; Reichert, E. L.; Ho, R. C. S.; Rivera, J. B. y Kominami, N.: Lead poisoning in a family due to cocktail glasses. Am. J. Med. 52:391, 1972.
- Bottomley, S. S.: Porphyrin and iron metabolism in sideroblastic anemia. Semin. Hematol. 14:169, 1977.
- Castwright, G. E. y Deiss, A.: Sideroblasts; siderocytes, and sideroblastic anemia. New Engl. J. Med. 292:185, 1975.
- Sullivan, A. L. y Weintraub, L. R.: Anemias sideroblasticas. Un enfoque al diagnóstico y tratamiento. Clin. Med. North. Am. 57:335, 1973.

12. Wintrobe, M. M.; Lee, G. R.; Boggs, D. R.; Bithel, T. C.; Athens, J. W.; Forster, J.: *The anemia of chronic disorders and the sideroblastic anemias*. En: *Clinical hematology*, 7a. ed. Filadelfia, Lea & Febiger, 1974. pp. 678 y 885.
13. Sánchez Anzaldo, F. J.: *Contaminación ambiental por plomo en áreas industriales. III. Aspectos bioquímicos de la intoxicación por plomo*. Gac. Méd. Méx. 113:221, 1977.
14. Dacie, J. V. y Mollin, D. L.: *Siderocytes, sideroblasts and sideroblastic anemia*. Acta Med. Scand. (Supl. 443): 237, 1966.
15. Berk, P. D.; Tschudy, D. P.; Shepley, L. A.; Waggoner, J. G. y Berlin, N. I.: *Hematologic and biochemical studies in a case of lead poisoning*. Am. J. Med. 48:137, 1970.
16. Ríos-González, A.: *Aportación al estudio hematológico de la doble población eritrocitaria en las anemias sideroblásticas*. Sangre 21:667, 1976.
17. White, J. M. y Selhi, H. S.: *Lead and the red cell*. Br. J. Haematol. 30:133, 1975.
18. Albahary, C.: *Lead and hemopoiesis. The mechanisms and consequences of the erythropathy of occupational lead poisoning*. Am. J. Med. 52:367, 1972.
19. Boyett, J. D. y Butterworth, Ch. E.: *Lead poisoning and hemoglobin synthesis. Report of a study of fifteen patients with chronic lead intoxication*. Am. J. Med. 32: 884, 1962.
20. Paglia, D. E.; Valentine, W. N. y Fink, K.: *Lead poisoning. Further observations on erythrocyte pyrimidine-nucleotidase deficiency and intracellular accumulation of pyrimidine nucleotides*. J. Clin. Invest. 60:1362, 1977.
21. Valentine, W. N.; Paglia, D. E.; Fink, K. y Madokoro, G.: *Lead poisoning. Association with hemolytic anemia, basophilic stippling, erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency and intraerythrocyte accumulation of pyrimidines*. J. Clin. Invest. 58:926, 1976.
22. Paglia, D. E.; Valentine, W. N. y Dahlgren, J. G.: *Effects of low-level lead exposure on pyrimidine 5'-nucleotidase in the pathogenesis of lead-induced anemia*. J. Clin. Invest. 56:1164, 1975.
23. Piddington, S. K. y White, J. M.: *The effect of lead on total globin and alpha-and beta-chain synthesis; in vivo and in vitro*. Br. J. Haematol. 27:415, 1974.
24. Kaplan, M. L.; Jones, A. G. y Davis, M. A.: *Inhibitory effect of iron on the uptake of lead by erythrocytes*. Life Sci. 16:1545, 1975.
25. Ali, M. A. M. y Quinlan, A.: *Effect of lead on globin synthesis in vitro*. Am. J. Clin. Pathol. 67:77, 1977.