

## A propósito de tres nuevos tipos de anemia hemolítica en niños

*Picnocirosis infantil. Anemia hemolítica familiar con inclusiones eritrocíticas y pigmenturia. Anemia por déficit de piruvato-quinasa.*

Por el Dr. D. GERMAIN (\*)

Habitualmente resulta bastante fácil poner en evidencia la existencia de un proceso de hiper-hemolisis, pero sin embargo es más difícil precisar el mecanismo de éste en la mayoría de los casos. Con el crecimiento considerable de nuestros métodos de investigación, esta rama de la patología se ha vuelto extremadamente compleja, y se asiste a la individualización de un número creciente de nuevos tipos de *anemias hemolíticas*. Esta individualización descansa sobre dos criterios de naturaleza muy diversa y de valor a veces discutible: morfología particular de los hematíes, caracteres anormales de la hemoglobina, aparición de metabolitos no habituales en los emuntorios, perturbaciones de los sistemas enzimáticos asegurando la supervivencia y las funciones del eritrocito.

Para ilustrar la diversidad de criterios diagnósticos utilizados por los autores para caracterizar las nuevas variedades de hemolisis, hemos tomado de la literatura de estos últimos años tres ejemplos de síndromes hemolíticos:

—la *picnocirosis infantil* que se individualiza por una deformación espinosa de los hematíes;

—la *anemia hemolítica con inclusiones*

*eritrocíticas y pigmenturia* que comporta la eliminación urinaria anormal de un metabolito de la hemoglobina;

—la *anemia por déficit en piruvato-quinasa* que representa un nuevo ejemplo de la patología enzimática eritrocítica dominada hasta el presente por el déficit en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

### I.—La *picnocirosis infantil*.

Tuffy, P., Brown, A. K. y Zuelzer, W. W. dieron en 1959 el nombre de picnocito a un eritrocito deformado y contraído: los contornos irregulares, dentados del glóbulo rojo anormal, su tamaño reducido y su hipercoloración permiten considerarlo como un "esferocito espinoso". Tales hematíes se observan en pequeño número en los frotis de sangre de la mayoría de los lactantes. Su tasa varía entre 0,3 y 1,9% en el recién nacido normal a término y de 0,3 a 5,6 en el prematuro. La frecuencia de los picnocitos aumenta hasta el segundo o tercer mes, después disminuye rápidamente.

Habiendo constatado un porcentaje anormalmente elevado de picnocitos en 11 recién nacidos afectados de anemia hemolítica más o menos severa, los autores citados establecen sobre esta anomalía la individualización de una en-

(\*) Versión en español del Dr. E. Alemán.

tividad hematológica nueva que denominan "picnocirosis infantil". En todos los casos, los trastornos han sido constatados en el curso de los primeros días de la vida, realizando un cuadro de ictero neo-natal más o menos intenso con necesidad de ex-sanguino transfusión en dos casos.

En las extensiones de sangre se observa que la tasa de los picnocitos está más o menos elevada, alcanzando el 50% en los casos más característicos. Los distintos exámenes biológicos practicados no pusieron de manifiesto otras anomalías notables. En particular, el estudio de la estabilidad del glutathion y de la actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa ha dado resultados normales 5 veces de 6 exámenes realizados; nada de modificaciones significativas en la resistencia osmótica globular, disminuida en un caso, moderadamente aumentada en cuatro (hiperbilirrubinemia).

Dos hechos deben ser señalados:

—la *desaparición progresiva*, más o menos rápida, de la anomalía eritrocítica en todos los recién nacidos.

—la *ausencia de carácter familiar* en la deformación globular; esta no se ha encontrado en los padres de los pequeños pacientes; notemos sin embargo que dos de ellos pertenecían a la misma fratria y que en el caso más severo, los padres eran consanguíneos. Resulta casi excesivo erigir en entidad nueva la simple exageración de una anomalía morfológica bastante banal durante los primeros meses de la vida, pero no es probablemente inútil llamar la atención sobre esta variedad de deformación globular para tratar de aclarar su mecanismo íntimo.

No se puede impedir el relacionar la morfología espinosa del picnocito con la del acantocito. Ahora bien, Lamy, Frezal y cols. han señalado recientemente las relaciones de la *acantocito-*

*sis* con la ausencia congénita de betalipoproteínas, dos alteraciones que se asocian en un síndrome que comporta igualmente una esteatorrea, una ataxia y una retinitis pigmentaria. Se puede suponer fácilmente que en estos casos se halle la dismorfia globular ligada al trastorno metabólico de los lípidos porque la membrana eritrocítica es rica en lípidos. La picnocirosis podría corresponder entonces a una alteración global pero más discreta y transitoria de la membrana globular, y que el restablecimiento del equilibrio biológico a su nivel normal haga desaparecer la alteración morfológica del hematíe.

II.—*La anemia hemolítica familiar con inclusiones eritrocíticas y orinas negras.*

Lange y Akeroyd reportaron en 1958 la observación de una niña de 14 años que presentaba una anemia hemolítica crónica; una esplenectomía practicada a la edad de 4½ años no había permitido más que una mejoría transitoria. Existían inclusiones anormales en 14% de los hematíes mientras las orinas, de color oscuro, negruzcas, contenían un pigmento que se identificó como mesobilifuchsin.

Cathie publicó en 1952 una observación análoga; las orinas eran oscuras pero la naturaleza del pigmento no pudo ser determinada.

Schmid reportó en 1959 la primera observación familiar en un padre y sus hijos.

Scott refiere en 1960 un caso nuevo de un muchacho de 8 años, enfermo desde el primer año de la vida, mejorado por la esplenectomía practicada por la edad de 2½ años.

Observaciones complementarias fueron suministradas por 3 casos franceses publicados simultáneamente en diciembre de 1961, respectivamente por Worms y cols., por Lelong y cols., y por Mozziconacci y cols.

De este modo se precisa un nuevo tipo de anemia hemolítica que presenta los caracteres siguientes:

Los trastornos clínicos se manifiestan lo más frecuentemente de manera precoz en los primeros meses o en los primeros años de la vida: anemia, subictérico, esplenomegalia son notados en grados diversos en estos enfermos y la afección evoluciona de modo crónico con paroxismos que requieren transfusiones repetidas y que conducen más tarde o más temprano a la *esplenectomía*; esta ofrece una *mejoría lo más a menudo transitoria*, a veces más estable (Lelong y cols.).

La individualización del proceso descansa en dos particularidades; las inclusiones intra-eritrocíticas y la pigmenturia.

a) las *inclusiones eritrocíticas* se coloran muy débilmente por la técnica de Giemsa; son bien visibles después de coloración vital (azul cresil brillante, azul del Nilo) y en contraste de fase. Estas inclusiones son redondeadas o irregulares, bastante voluminosas (1 a 2 micras), en general únicas y presentes en el 14 al 90% de los hematíes.

Con la coloración al azul de Prusia se ven estas inclusiones rodeadas a veces de un halo azulado compuesto de minúsculos gránulos ferruginosos. La analogía morfológica de estas inclusiones es particularmente neta con los cuerpos de Heinz y algunos autores admiten por lo demás la identidad de estos dos tipos de formaciones.

La esplenectomía aumenta ciertamente el porcentaje de eritrocitos portadores de inclusiones. Mozziconacci y cols. han podido confirmar este hecho en su observación en que la tasa de los hematíes anormales pasó del 1% antes, al 40% después de la esplenectomía.

Schmid, en 1961, señaló igualmente en una familia que padecía la afección que casi todos los eritrocitos del padre esplenectomizado presentaban inclusiones mientras que los dos niños que no lo habían sido ofrecían una tasa muy escasa de inclusiones en sus hematíes.

b) las *orinas* de color negruzco contienen un pigmento que el análisis químico refiere al grupo de las *bilifuchsinas*.

Estos pigmentos dipirrólicos provienen del metabolismo de la hemoglobina. Para algunos autores (Watson) estos pigmentos estarían ligados al anabolismo del heme. Por el contrario Schmid señala que la transfusión de hematíes enfermos a un receptor sano provoca la aparición de pigmento anormal en las orinas de éste.

La *hemoglobina* se encuentra normal en la mayoría de las observaciones. Scott señala la existencia en su enfermo de una hemoglobina anormal de naturaleza no precisada; en los 2 casos de Schmid se presenta aumentada la hemoglobina A2.

Un estudio enzimático detallado pudo ser realizado en la observación de Lelong y cols. Estos autores señalan un descenso notable de la ATP y del ácido 2,3, —difosfoglicérico intra-eritrocíticos. Es preciso notar que una anomalía enzimática había sido ya señalada por Prankerd en un grupo de anemias hemolíticas constitucionales, consideradas como esferocitosis hereditaria. Por otra parte, una inestabilidad del glutatión reducido, ya señalada por Lange, ha sido encontrada también por Worms y cols., pero sin déficit en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

El *carácter familiar* de la anemia hemolítica de este modo enunciada no se halla presente de manera cierta más que en las observaciones de Schmid y de Worms, pareciendo que la transmisión se efectúa de *modo dominante autosómico*.

### III.—Anemia hemolítica no esferocítica por déficit en piruvato-kinasa.

Este nuevo tipo de déficit enzimático acaba de ser individualizado por Tanaka, Valentine y Miwa en 7 enfermos entre 2 y 38 años de edad, que presentaban un cuadro de anemia hemolítica; los trastornos comenzaron precozmente en la primera o segunda infancias. La esplenectomía resultó ineficaz en 4 casos; sin embargo ella ha dado resultados más favorables en otros dos enfermos.

En las extensiones no se notan anomalías morfológicas importantes. El estudio de la autohemólisis permiten asimilar estos casos al tipo II de Dacie.

La administración de trifosfato, difosfato y monofosfato de adenosina corrige la autohemólisis en todos los enfermos.

El trastorno de la glucólisis eritrocitaria ha sido determinado por las dosificaciones enzimáticas efectuadas por estos autores. El déficit está en la *Piruvato-Kinasa* que cataliza la transformación del fosfoenolpiruvato en piruvato. Este eslabón del ciclo de Embden-Meyerhof asegura la regeneración del A T P a partir del A D P.

Es de notar que en las otras anemias hemolíticas se encuentra aumentada la actividad de la Piruvato-Kinasa de un modo general; así resulta en la esferocitosis hereditaria y en las anemias con déficit en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Inversamente, en la anemia por déficit en Piruvato-Kinasa, la actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa está aumentada.

Tanaka, Valentine y Miwa han hecho interesantes constataciones desde el punto de vista genético.

El déficit en Piruvato-Kinasa puede alcanzar a varios miembros de la familia pero no se observan jamás trastornos clínicos anémicos en los ascendientes o descendientes de un enfermo. Por el contrario, las dosificaciones enzimáticas practicadas en ascendientes y descendientes de enfermos revelan una disminución de la Piruvato-Kinasa cuya tasa es por lo menos igual a la mitad de la tasa normal.

Se trataría, pues, de una tara transmitida de modo recesivo autosómico, quedando los sujetos heterocigóticos clínicamente indemnes pero con una actividad enzimática reducida a la mitad.

Con esta nueva variedad de anemia se confirma la heterogeneidad del grupo de las anemias hemolíticas congénitas no esferocíticas. Trabajos posteriores no dejarán de precisar la frecuencia y la distribución racial del déficit en Piruvato-Kinasa con relación a los otros déficits enzimáticos; la complejidad de los mecanismos que aseguran el metabolismo intraeritrocítico permite por demás prever que esta lista no está cerrada todavía.

Así, Oort, Loos y Prins describieron en 1961 una ausencia hereditaria de glutatión reducido en los eritrocitos, sin déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa o de glutatión-reductasa.

¡Cuánta riqueza tan asombrosa desde el punto de vista metabólico no se revela en este hematíe, considerado, no hace aún mucho tiempo como un vulgar saco de hemoglobina! Pero, nos encontramos todavía lejos, parece, de la obra de síntesis que habrá de reagrupar de manera coherente, según criterios sólidos, los muy numerosos tipos de alteraciones eritrocíticas que se han individualizado o que lo serán en los años venideros.

## BIBLIOGRAFIA

- Tuffy, P., Brown, A.K., Zuelzer, W.W.*: Infantile Pyknoctyosis. *A.M.A. J. Dis. Child.*, 93/2, 227-241, 1959.
- Lamy, M., Frezal, J., Polonovski, J., Rey, J.*: L'absence congénitale de bêta-lipo-protéines. *Presse Méd.*, 69, 1511-1514, 1961.
- Lange, R.D., Akeroyd, J.H.*: Congenital hemolytic anemia with abnormal pigment metabolism and red cell inclusion bodies. A new clinical syndrome. *Blood*, 13, 950, 1958.
- Cathie, I.A.B.*: Apparent idiopathic Heinz body anemia. *Gt. Ormond Str. J.*, 3, 42, 1952.
- Schmid, R., Brecher, G. et Clemens, T.*: Familial hemolytic anemia with erythrocyte inclusions bodies and a defect in pigment metabolism. *Blood*, 14, 991, 1959.
- Schmid, R.*: Anémie hémolytique familiale avec inclusions érythrocytaires et trouble du métabolisme pigmentaire. Un nouveau syndrome N.R.F. *Hémat.*, 1/6, 801-804, 1961.
- Scott, J.L., Haut, A., Cartwright, G.E., Wintrobe, M. M.*: Congenital hemolytic disease associated with red cell inclusion bodies; abnormal pigment metabolism and an electrophoretic hemoglobin abnormality. *Blood*, 16, 1239, 1960.
- Worms, R., Bernard, J., Bessis, M., Malassenet, R.*: Anémie hémolytique congénitale avec inclusions intra-érythrocytaires et urines noires. Rapport d'un nouveau cas avec étude de microscopie électronique. *N.R.F. Hémat.*, 1/6, 805-818, 1961.
- Lelong, M., Fleury, J., Alagille, D., Malassenet, R., Lortholary, P., et Para, M.*: L'anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire avec pigmenturie. Un cas avec étude enzymatique. *N.R.F. Hémat.*, 1/6, 819-831, 1961.
- Mozziconacci, P., Attal, C., Pham-Huu-Trung, Malassenet, R., et Bessis, M.*: Nouveau cas d'anémie hémolytique congénitale avec inclusions intra-érythrocytaires et urines noires. Importance de la splénectomie dans l'apparition de ces inclusions. *N.R.F. Hémat.*, 1/6, 832-846, 1961.
- Tanaka, K.R., Valentine, W.N., Miwa, S.*: Pyruvate kinase deficiency hereditary non spherocytic hemolytic anemia. *Blood*, 19/3, 267-303, 1961.
- Oort, M., Loos, J., Prins, H.*: Hereditary absence of reduced glutathione in the erythrocytes. A new clinical and biochemical entity. *Vox sang.*, 6, 370-373, 1961. *Pediatrie*, 27: 323/326, 1962.