

LA FERROKINETICA EN LAS ANEMIAS APLASTICAS

NORBERTO QUESADA VELÁSQUEZ

INTRODUCCION

La Anemia Aplástica es una entidad hematológica de aspectos interesantes, así, a los pocos años de haber sido introducida por Erlich, como una enfermedad caracterizada por un cuadro de pancitopenia asociada a una depresión medular, surgen los primeros casos en los cuales no se cumplían los aspectos enunciados en su descripción inicial.

Este grupo incluye una variedad de condiciones patológicas en donde la celularidad medular puede diferir de un caso a otro, es decir, unas serán hipoplásticas y otras hipercelulares, pero teniendo en común una eritropoyesis efectiva disminuída en ambas.

Algunos años atrás, antes de la introducción de los isótopos en el laboratorio con fines de diagnóstico, resultaba difícil dar una interpretación adecuada de aquellos casos de anemia con médula ósea hipercelular, pero con el empleo de éstos elementos podemos en la actualidad, dar una explicación satisfactoria a esta aparente incompatibilidad hematológica.

El fin del presente trabajo es analizar las diferencias que existen cuando se estudian con el Fe 59, los pacientes portadores de anemias aplásticas que varían en celularidad.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado cinco pacientes portadores de anemia aplástica. Cuatro corresponden a médula ósea hipoplástica y uno a hipercelular. Ninguno de los pacientes estuvo sangrando durante el estudio.

El método empleado fue el siguiente:

1. Estando el paciente en ayunas, se le extrajo una muestra de sangre para determinación de hierro sérico y otra para separar plasma.

2. El plasma se obtuvo a partir de sangre total extraída con Liquemine y colocada en un tubo de centrifuga con tapa de vidrio, correctamente esterilizado. Se centrifugó la sangre total, separando el plasma y pasándolo luego a otro tubo de centrifuga en las mismas condiciones que el anterior, agregando el plasma 20 μ c de Citrato Ferroso 59 de alta actividad específica "Abbott".
3. Después de 30 minutos de incubación, se tomaron 10 ml. del plasma en una jeringa calibrada descartable, el resto sirvió para el standar, procediéndose luego a la inyección en el paciente.
4. Se tomaron muestras a los 10, 30, 60, 120, y 240 minutos.
5. Se hizo la captación en órganos a nivel del hígado, bazo y sacro a los 240 minutos, a las 24 horas y cada tres días.
6. Se tomaron muestras de sangre total a los tres días de iniciada la prueba y después de cada período de tres días hasta completar los once días.
7. Se determinó: el clearance del plasma, turnover plasmático, turnover eritrocítico, volumen sanguíneo, captación en órganos y utilización eritrocítica.

RESULTADOS

En la fig. (1) se presentan los resultados del clearance plasmático del Fe 59 en los cinco casos estudiados. Observando variaciones entre 110 y 440 minutos, correspondiendo el clearance más corto al caso de médula ósea hiperplásica. Estando éste último dentro de límites normales y los cuatro restantes prolongados.

Los niveles de hierro sérico oscilaron entre 109 y 285.7 μ g por ciento fig. (2). El turnover plasmático fig. (2) demostró elevación en cuatro casos y sólo en uno estuvo disminuido y éste correspondió a un caso de médula ósea hipoplásica, los resultados variaron entre 0.21 y 0.85 mg/kg/día.

El turnover eritrocítico fig. (3) estuvo en todos los casos estudiados disminuido y los valores encontrados fueron entre 0.046 y 0.287 mg/Kg/día.

La utilización eritrocítica del Fe 59 fig. (4) o eritropoyesis efectiva, estuvo en los cinco casos muy por debajo de lo normal, encontrándose a los 11 días de iniciada la prueba una utilización entre 7.3 y 35%. El pa-

ciente con médula ósea hipercelular fue el que dio menor utilización eritrocítica.

La captación en órganos practicada a nivel del sacro, hígado y bazo dieron datos bastante importantes, así, en la médula ósea se observó una franca diferencia de acuerdo a la celularidad. Las médulas hipocelulares demostraron una pobre captación inicial con una discreta caída a las 24 horas, en cambio el paciente con médula hipercelular mostró

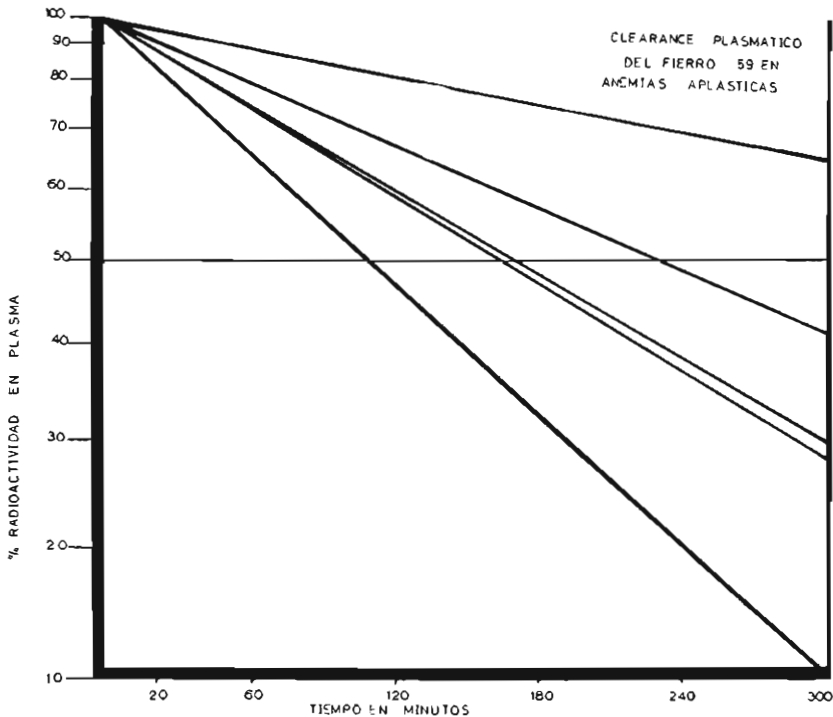


Fig. 1. Clearance plasmático del Fe 59; las cuatro líneas superiores corresponden a las hipoplasias y la inferior marcada con "a" a la hipercelular, notando que solo ésta última está dentro de límites normales.

gran captación, pero como se ve claramente en la figura (5) la radioactividad tiende a mantenerse en el sacro.

En el hígado también encontramos datos muy importantes, si analizamos la fig. (6) podemos observar en forma clara, que existe una diferencia entre la captación hepática de los pacientes con médula hipocelular, donde vemos como de inicio la captación es muy alta; in-

clusivo sobrepasa a la de la médula ósea, manteniéndose muy alta durante todo el estudio, en cambio en el caso de la médula hipercelular la radioactividad hepática, esta por debajo de la del sacro; tendiendo a incrementarse progresivamente. En el bazo fig. (7) no hay una dife-

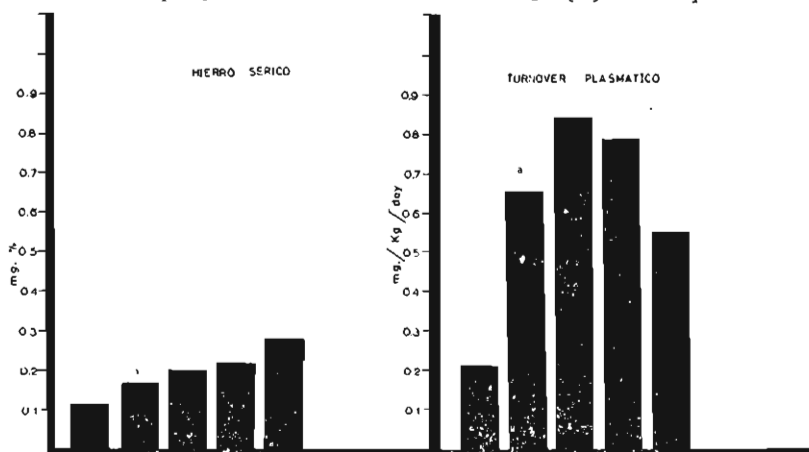


Fig. 2. A la izquierda los valores del hierro sérico y a la derecha los valores del turnover plasmático. La marca "a" represento los valores de la médula ósea hipercelular.

| CASO | TURNOVER PLASMÁTICO | TURNOVER ERITROCÍTICO | MEDULA ÓSEA | UTILIZACION ERITROCÍTICA |
|------|---------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|
| Nº 1 | 0.21mg/kg/dia | 0.046mg/kg/dia | hipoplastica | 20 % |
| Nº 2 | 0.55 " | 0.115 " | " | 21 % |
| Nº 3 | 0.85 " | 0.287 " | " | 35 % |
| Nº 4 | 0.61 " | 0.085 " | " | 14 % |
| Nº 5 | 0.65 " | 0.047 " | hipercelular | 7.3% |

Fig. 3. Se indican los valores obtenidos en relación al tipo medular. Apreciando que el turnover eritrocítico en todos los casos esta disminuido al igual que la utilización, no así el turnover plasmático que se halla aumentado en cuatro y disminuido en un caso.

rencia muy notable, sin embargo, se puede observar que la radioactividad tiene tendencia a mantenerse elevada, notándose que en los casos hipocelulares sobrepasa en forma precoz la radioactividad es decir, a las 48 horas ya está por encima del sacro, en cambio en las hipercelulares recién al séptimo día la radioactividad esplénica sobrepasa la medular.

DISCUSION

El empleo del Fe 59 como método auxiliar en el estudio de las anemias aplásticas, tiene utilidad en la confirmación de las mismas, sobre todo; cuando se esta frente a una médula ósea hipercelular.

La ferrokinética nos proporciona datos muy interesantes para comprender mejor el ciclo de producción relacionado con la utilización del hierro. En el caso de las aplasias los resultados son algo variables. Así en nuestros casos estudiados (fig. 1) se ve que el clearance plasmático del Fe 59; en cuatro casos es prolongado y uno está dentro del límite normal, correspondiendo éste último a la condición hipercelular. Qué razón podemos dar para explicar ésta diferencia. Es sabido que la velocidad de desaparición del hierro circulante depende de la cantidad de precursores activos de la serie roja, por tal motivo cuando estudiamos los frotices de las médulas hipercelulares, encontramos un notable incremento de los precursores de la serie roja; lo cual explicaría el porque del clearance normal en estos casos e inclusive podría esperarse uno rápido. En cambio, en las hipoplasias siempre es lento debido a la disminución de precursores, hecho que ha sido reportado por Wasserman y col. (13).

Cuando analizamos el turnover plasmático, hay que tener en cuenta algunas consideraciones sumamente importantes para dar una interpretación adecuada a los valores obtenidos. En la fig (2) se representan los valores del turnover plasmático obtenidos en nuestros casos, que oscilaron entre 0.21 y 0.85 mg/kg/día, de los cuales cuatro están aumentados y sólo uno está disminuido. En la bibliografía hemos encontrado los siguientes resultados: Gilbletty col. (7) en cuatro pacientes encontró los siguientes valores de 0.5 a 1.65 mg/Kg/día. Gervirtz y col (8) de tres pacientes uno presenta turnover disminuido y dos incrementado y sus valores fueron de 0.29 a 1.14 mg/Kg/día. Bothwell y col (3) de siete casos estudiados, encontraron el turnover normal o disminuido. Huff y col (9) han encontrado variaciones entre 0.7 y 11 veces lo normal.

Como podemos apreciar los valores obtenidos pueden ser disminuidos, normales o aumentados, pero recordando que la mayoría de los estudios nos hablan de aumento, lo cual; si fuera cierto que ésta medida determina el grado de eritropoyesis, tendríamos una aparente contradicción, pero analizando los factores que determinan el turnover encontraremos que hay datos para explicar éste aumento sin que en realidad exista incremento de eritropoyesis.

Esta aparente discrepancia puede ser explicada teniendo en cuenta varios aspectos: cómo es conocido no todo el hierro del plasma va

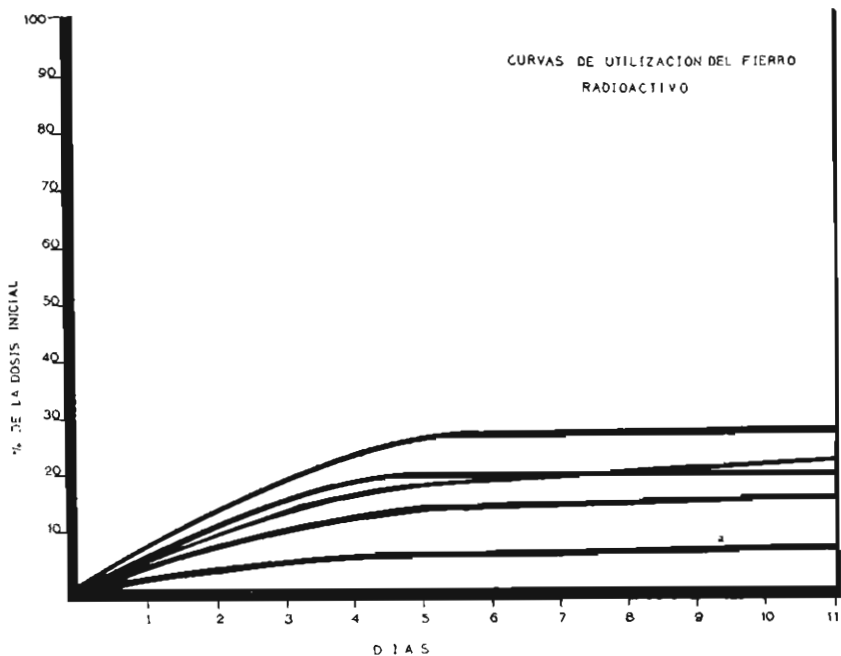


Fig. 4. Curvas de utilización eritrocítica: todas están disminuidas, "a" represento a la condición hiperclorular.

a la médula ósea, aproximadamente el 25 a 30% del hierro radioactivo no es tomado inicialmente por la médula (4), sino, por otros tejidos como el hígado y bazo. Aunque ésta capacidad es limitada a pocos miligramos diariamente, sin embargo, hay ciertas condiciones en las cuales ocurre una mayor captación por el hígado, como se ve en la hemocromatosis (6) o en las anemias aplásticas (5). Bajo tales condiciones es posible que el hígado sea capaz de tomar cantidades

aumentadas debido a la ausencia de competición por la médula eritroide, aumentando los depósitos de hierro y alterando el intercambio entre el plasma y los depósitos.

Desde que la mayoría del hierro que pasa a través del plasma, en condiciones normales es concerniente al ciclo de destrucción y producción de la sangre, podría ser anticipado que cualquier alteración en uno de estos compartimientos, traería también cambios en el turnover plasmático. En cuanto a la producción debemos recordar que ha

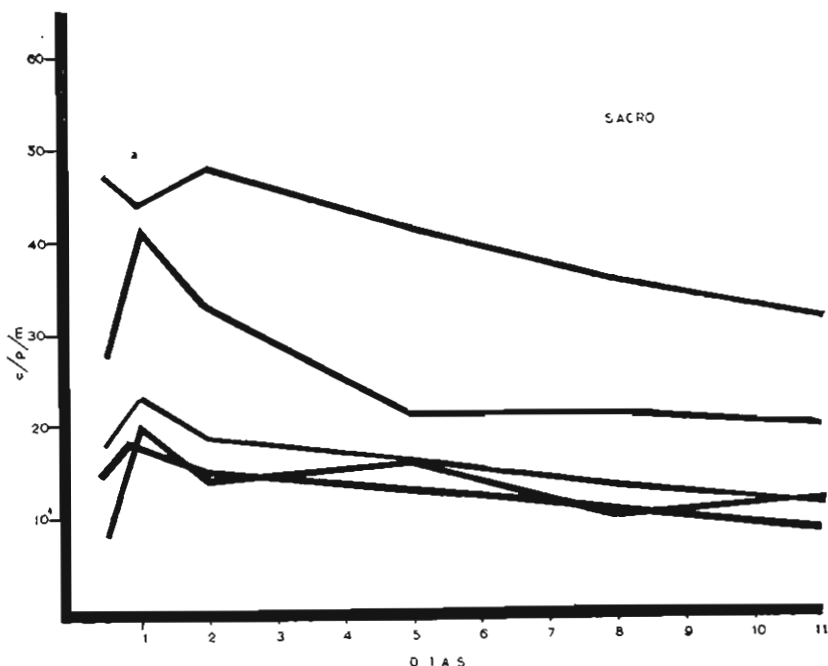


Fig. 5. Curvas de captación por el sacro; la línea superior marcada con "a" corresponde al caso hipercelular y los restantes a las hipoplasias. Notándose en la primera una buena captación y tendencia a mantenerse elevada.

sido reportado que el turnover plasmático se altera según la actividad de la médula eritroide, por ejemplo; cuando hay disminución de la eritropoyesis como sucede en forma experimental en conejos irradiados y en perros hipertransfundidos. O en condiciones patológicas como lo demostrado por Reynafarje y col (10), que encontraron caída del turnover; cuando los sujetos de altura son llevados al nivel del mar. También se ha podido comprobar éste hecho en pacientes que han recibido mostaza nitrogenada (1).

Si bien ésto es cierto debemos anotar que éstas situaciones son completamente diferentes a lo que sucede en la anemia aplásica. Son estos cambios agudos en los cuales no ha habido una adaptación a ésta nueva circunstancia y además no hay ningún incremento del depósito del hierro como se ve en la aplasia.

En los pacientes con hipoplasia se suma entonces, la alteración de

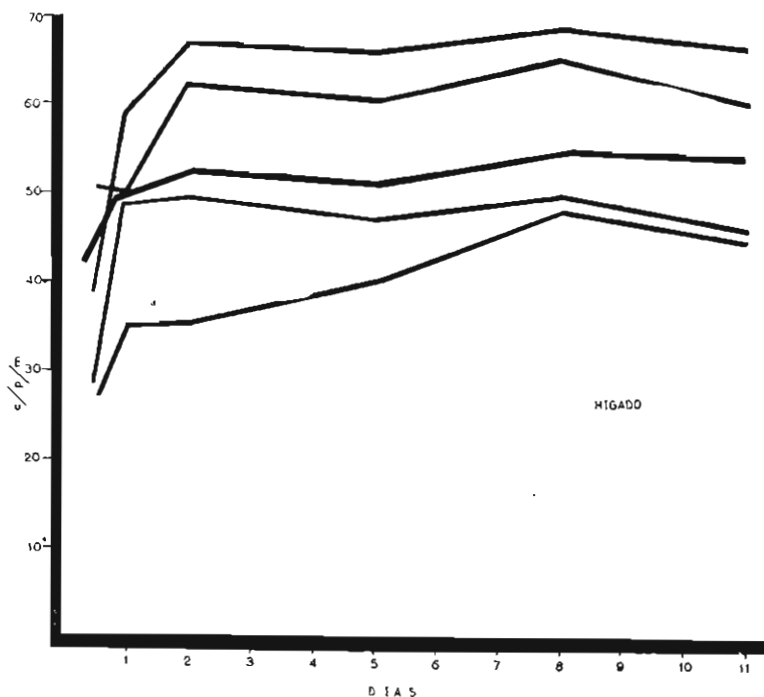


Fig. 6. Curvas de captación por el hígado: las cuatro superiores corresponden a las hipoplasias y la inferior marcada con "a" a la hiperplasia. Notándose la gran captación de la radioactividad por las primeras.

los depósitos de hierro, la poca afinidad de la médula por el hierro que trae la lentitud del clearance plasmático; contribuyendo a la mezcla extravascular y aumentando de ésta manera el intercambio con los tejidos, como causa de un mayor turnover.

Son por estas razones que el turnover plasmático en pacientes con médula hipoplásica, no puede ser dado en término de producción cuantitativa de células rojas desde que la mayoría de éste representa intercambio con los tejidos más que con la médula ósea. En cambio el tur-

rover plasmático en la médula hipercelular tal vez represente un grado más exacto de eritropoyesis, pero sin producción de células viables.

Es por ésto importante referirse al turnover eritrocítico en estos casos de anemias aplásticas al cual siempre se encuentra disminuído no importando su condición celular. En la fig. (3) están dados los valores obtenidos en nuestros casos, que son similares a los encontrados en la bibliografía (7) (8).

Podemos decir entonces, que el turnover del hierro plasmático es sólo un índice de la actividad eritropoyética total, pero de ningún modo nos indica eritropoyesis efectiva.

La captación de la radioactividad en órganos, también tiene valor para diferenciar el tipo de médula ósea, así en la fig. (6) podemos apreciar claramente qué es lo que sucede en el hígado en los casos de médula hipocelular, donde desde el inicio se ve una gran captación. En cambio el sacro fig (5) no muestra gran actividad. En los casos de médula hipercelular, el sacro tiene gran actividad con poca pérdida de la radioactividad en el transcurso de los días, lo cual nos estaría hablando de buena cantidad de precursores de la serie roja con una eritropoyesis inadecuada.

En el bazo fig (7) hay una mayor tendencia a la captación del Fe 59 que al igual que el hígado estaría en relación al hallazgo de depósitos aumentados en éstos órganos (12), pero hay que hacer notar, que en los casos de médulas hipocelulares la radioactividad del bazo sobrepasa en forma precoz a la del sacro, es decir a las 48 horas. En cambio en las hipercelulares es tardía, recién al séptimo día la radioactividad esplénica sobrepasa la medular.

El dato más valioso es indudablemente el porcentaje de utilización del Fe 59 por los hematies, si observamos la fig. (4) encontraremos que todos los pacientes a pesar de presentar un turnover plasmático aumentado, la utilización está disminuída oscilando entre 7.3 y 35%, a los once días de administrado el isótopo, lo cual demostraría; que la eritropoyesis efectiva en todos éstos pacientes estaría disminuída, pudiendo explicar entonces que el aumento del turnover plasmático es a predominio de eritropoyesis inefectiva o intercambio con los tejidos.

RESUMEN

Se ha practicado un estudio ferrokinético en cinco pacientes portadores de anemia aplástica. Cuatro de ellos correspondían a la variedad hipocelular y uno a la forma hipercelular.

Insisto en el valor relativo del turnover plasmático, en éstos casos; cómo índice eritropoyético y se da más valor a la utilización del Fe 59 por los eritrocitos.

Hago notar la diferencia que se encuentra en la captación de la radioactividad a nivel de los órganos, sobre todo en la médula ósea de acuerdo a su celularidad.

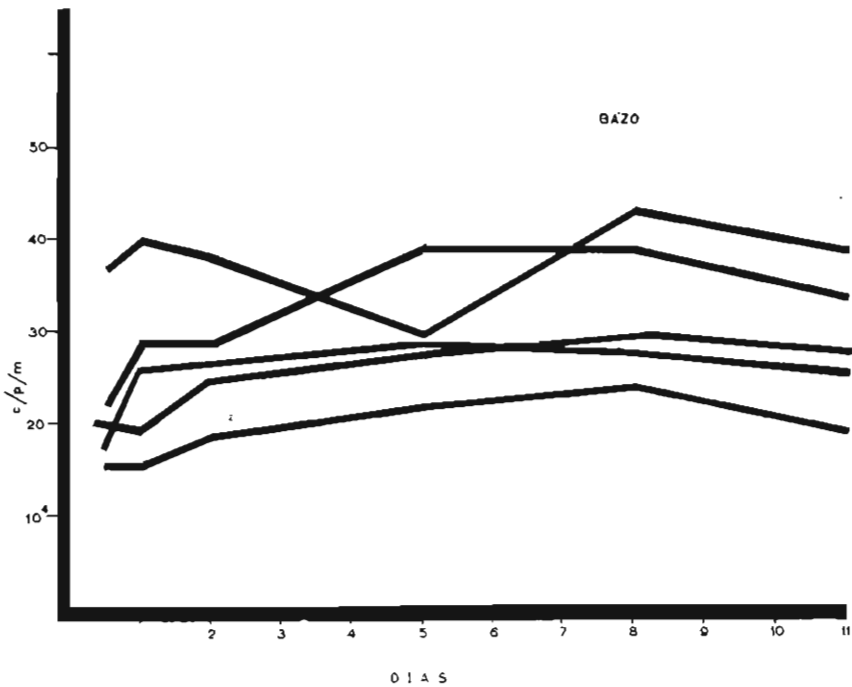


Fig. 7. Curvas de captación esplénica: las cuatro superiores corresponden a las hipoplasias y la inferior marcada con "a" a la hiper celular. Nbtándose mayor captación por las primeras.

BIBLIOGRAFIA

1. Bothwell, T. H., Hurtado, A. V., Donohue, D. M., and Finch, C. A. Erythrokinetics. IV. The plasma iron turnover as a measure of erythropoiesis. *Blood*. 12: 409-427, 1957.
2. Bothwell, T. H., Ellis, B. C., Van Doorn-Wittkamph, H. van W., and Abrahams, O. L.: Radioiron studies in hemochromatosis. The effects of repeated phlebotomies. *J. Lab. Clin. Med.* 45: 167-178, 1955.

3. Bothwell, T. H., Callender, S., Mallet, B., and Witts, L. J.: The study of erythropoiesis using tracer quantities of radioactive iron. *Brit. J. Haemat.* 2: 1-16, 1956.
4. Donohue, D. M., Gabrio, B. W., and Finch, C. A.: Quantitative measurements of hematopoietic cells of the marrow. *J. Clin. Invest.* 37: 1564-1570, 1958.
5. Elmlinger, P. J., Huff, R. L., Tobías, C. A., and Lawrence, J. H.: Iron turnover abnormalities in patients having anemia; serial blood and in vivo tissue studies with ^{59}Fe . *Acta. Haemat.* 9: 73-96, 1953.
6. Finch, S. C., and Finch, C. A.: Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. *Medicine.* 34: 381-430, 1955.
7. Gillett, E. R., Coleman, D. H., Pirzio-Biroli, G., Donohue, D. M., Motulsky, A. G., and Finch, C. A.: Erythrokinetics: quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia. *Blood.* 11: 291-309, 1956.
8. Gervitz, N. R., and Berlin, N. I.: Erythrokinetic studies in severe bone marrow failure of diverse etiology. *Blood.* 18: 637-661, 1961.
9. Huff, R. L., Hennessy, T. G., Austin, R. E., García, J. F., Roberts, B. M., and Lawrence, J. H.: Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. *J. Clin. Invest.* 29: 1041-1052, 1952.
10. Reynafarje, C.: Hematologic changes during rest and physical activity in man at high altitude. The symposium on the physiological effects of high altitude. Interlaken. September, 1962.
11. Reynafarje, C., Lozano, R., and Valdivieso, J.: The polycythemia of high altitudes. Iron metabolism and related aspects. *Blood.* 14: 433-455, 1959.
12. Quesada, N.: Contribución al estudio de las anemias aplásicas. *Arch. Peruanos. Pat. Clin.* 17: 133-222, 1963.
13. Wasserman, L. R., Rashkoff, I. A., Leavitt, D., Mayer, J., and Port, S.: The rate of removal of radioactive iron from the plasma as an index of erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 31: 32-39, 1952.