

Anemia Hemolítica Intravascular Episódica en un Paciente con Enfermedad de Wilson

DR. JORGE ELIZONDO CERDAS*

DRA. MA. DEL MILAGRO SOTO JIMÉNEZ*

La asociación de anemia hemolítica y enfermedad de Wilson es poco común por el hecho de que el diagnóstico de degeneración hepatolenticular rara vez se realiza y por la circunstancia de que son pocos los casos reportados de hemolisis en esta entidad.

Mc. Intyre y sus colaboradores (1) en 1967 reportaron tres casos señalados en la literatura mundial. De 20 casos estudiados por Walshe (2), en tres la hemolisis fue un factor importante, a pesar de que seis se acompañaron de ictericia.

El caso que se presenta es el tercer paciente que se observa con esta enfermedad en Costa Rica (3), y el primero que en nuestro medio se asocia a anemia hemolítica. El diagnóstico de la entidad es indudable al encontrar un paciente joven con una hepatopatía difusa, asociada a un cuadro neurológico extrapiramidal, con presencia de anillo de Kaiser-Fletcher y, determinación de ceruloplasmina ausente.

REPORTE DEL CASO:

Joven de 19 años de edad, (Figura 1) hijo de matrimonio consanguíneo fue visto en julio de 1969, por un cuadro que se catalogó de hepatitis viral, entonces, tenía un nivel de hemoglobina de 11.5 gr% y hematocrito de 40%, bilirrubina total de 1.4 mgs; con 0.6 de BD y 0.8 de BI; fosfatasa alcalina de 2.83 U.B. y transaminasa S.G.O. de 168 y S.G.P. de 96, con orina normal.

Dos meses más tarde ingresó al hospital, quejándose de dolor en mesogastrio, ictericia, vómitos verdosos y presencia de orinas oscuras; al examinarlo se notó febril (38°C), icterico, con un hígado palpable a 1 cm. bajo el borde costal no doloroso y con esplenomegalia grado I. La madre del paciente señaló el haber notado deterioro mental, somnolencia y astenia, así como enuresis y marcha tambaleante con aumento de la base de sustentación y latero pulsión izquierda, existió en él, cierta indiferencia al medio y disartria, sin que notaran movimientos involuntarios. En esta ocasión el Ht. había descendido a 21%

* Del Laboratorio de Hematología del Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica.

y se notó reticulocitos de 40%, la bilirrubinemia fue de 4.9 mg% con 1.9 de B.D. y 3.0 mgs de B.I.; la transaminasa S.G.O. y S.G.P. de 56 y 50, con fosfatasa alcalina de 1.44 proteínas totales de 7.2 mgs%, con 2.9 de albúminas y 4.3 de globulinas; un tiempo de protrombina fue de 25%. La médula ósea mostró reacción normoblástica. Estudios para aclarar la etiología de cuadro hemolítico fueron negativos, incluyeron células LE, Coombs directo e indirecto, investigación de drepanocitos, electroforesis de hemoglobinas en acetato de celulosa, determinación de G-6 PD, fragilidad globular a soluciones hipotónicas. En este ingreso se hizo una curva de sobrevivencia de glóbulos rojos en Cr. 51, que mostró un $T_{1/2}$ de 19 días y $1/2$ (Figura 2) y ausencia de captación excesiva a nivel de bazo e hígado, del fibrinógeno fue de 135 mgs y una bromosulfoftaleína de 45.2% de retención del colorante. Un mapeo del área hepática mostró disminución acentuada del tamaño del hígado captante con zonas sin ninguna captación del isótopo. En el curso de 14 días en forma espontánea el hematocrito ascendió a 43% y los reticulocitos bajaron a 0.8%.

El paciente salió del Hospital para reingresar dos semanas después de nuevo con hemoglobina de 8.3 y hematocrito de 29%, con reticulocitos de 5.5%, cifras que una vez más mejoraron espontáneamente dentro de la institución sin ningún tratamiento, a niveles de hematocrito de 47% y reticulocitos de 1% en el curso de 16 días aproximadamente.

En esta ocasión se conoció que un hermano falleció a los 26 años del hígado con diagnóstico de hepatitis. El examen fue similar a los ya anotados pero se notó una dificultad marcadamente progresiva para la marcha y la presencia de movimientos anormales de tipo coreo atetósico de las cuatro extremidades. Se le observó un anillo de Kaiser-Fletcher (Figura 4). Un electroencefalograma fue anotado como anormal con indicios de disfunción cortical generalizada, las radiografías del tórax fueron anormales, en EKG mostró alteraciones sugerentes de daño miocárdico difuso con zonas de fibrosis, el LCR, colesterol total, fósforo, glicemia, nitrógeno ureico y creatinina, hemoglobina urinaria, pigmentos biliares urinarios, GGPD, prueba de hemólisis ácida de HAM, cuerpos de Heinz, fueron normales o negativos. Una hemoglobina plasmática fue discretamente alta, se le determinó ceruloplasmina que se demostró como ausente electroforéticamente (Figura 5).

DISCUSION:

Las características más importantes de la anemia del paciente que se presentan son las correspondientes de una anemia hemolítica intravascular. En los estudios con cromo no se logró demostrar excesos de captación del isótopo por el bazo. Otros exámenes encaminados a precisar la etiología de la anemia hemolítica permitieron excluir hemólisis inmunológica Coombs positiva; la prueba de hemólisis ácida para hemoglobinuria paroxismal nocturna fue también negativa; no había evidencias de Lupus eritematoso y no se logró detectar deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

El aspecto de los glóbulos rojos a la observación del frotis fue normal, así como la curva de fragilidad osmótica y el estudio electroforético de hemoglobinas anormales, no se logró demostrar presencia de cuerpos de Heinz. La asociación de anemia, reticulocitosis, aumento de hemoglobina plasmática, una curva de sobrevivencia con un $T_{1/2}$ de 19 $1/2$ días y bilirrubinemias indirectas altas con aumento del urobilinógeno urinario y médula ósea con reacción normoblás-

tica estableció el diagnóstico de anemia hemolítica intravascular. La evolución clínica con exacerbaciones y remisiones espontáneas sin tratamiento permitió catalogarla como *Anemia Hemolítica Intravascular Episódica*.

Cartwrith (4) había sugerido la relación de la enfermedad de Wilson y de la anemia hemolítica al comparar lo que ocurre en las ictericias enzooticas de los carneros en los cuales grandes cantidades de cobre se acumulan en el hígado de donde por razones desconocidas éste sale a la circulación sanguínea condicionando anemia hemolítica a menudo fatal por lesión tubular renal.

En el estudio de Mc. Intyre se señala el hecho de que los niveles de cobre urinario aumentan durante la hemolisis y disminuyen después de ésta a pesar del uso de Penicililamida con la que se esperaba aumentar la excreción urinaria del mismo, estos estudios sugieren a los autores la existencia de un flujo mayor de cobre al hemolizar no debido a la hemólisis en sí; este flujo probablemente provenga de los tejidos y vaya a la circulación.

Se ha mencionado que el cobre iónico en bajas concentraciones causa hemólisis de los glóbulos rojos (5). Fairbanks sugiere que el mecanismo de la hemólisis en estos casos puede ser a través de inhibición de la vía colateral de los monofosfatos de Hexosa (HMP Schunt) en el metabolismo de la glucosa facilitando la oxidación de los tioles, y afectando por lo tanto el glutatión reducido que se requiere para mantener la unidad estructural del glóbulo rojo. Se ha mencionado también que el cobre inhibe la transferencia del glicerol dentro del eritrocito.

A la luz de estos conocimientos sin que se pueda precisar el detalle de la causa íntima del fenómeno hemolítico de la enfermedad de Wilson es dable aceptar que por alguna razón aún desconocida la presencia del cobre en la circulación eyaculado de los depósitos tisulares se una al N-terminal de la molécula de histidina en la membrana celular (6), afectando entonces sistemas de transferencia del glicerol y disminuyendo, por mecanismo de oxidación de los tioles los niveles de glutatión reducido, alteraciones estas que desencadenan los episodios hemolíticos, mecanismo que pudo haber ocurrido en el caso que se presenta.

RESUMEN:

Se presenta el primer caso de Anemia Hemolítica en enfermedad de Wilson estudiado en Costa Rica y tercero de esta enfermedad visto en el país. Se comenta la hipótesis del mecanismo condicionante de su anemia hemolítica.

SUMMARY:

This is a case report from the first Hemolytic Anemia in Wilson's Disease Studied in Costa Rica. The mechanism of production of the hemolysis is discussed.

NOTA: Se agradece a los doctores Jesús Jiménez Porras y Luis F. Rojas Solano del Departamento de Bioquímica la determinación de la ceruloplasmina.

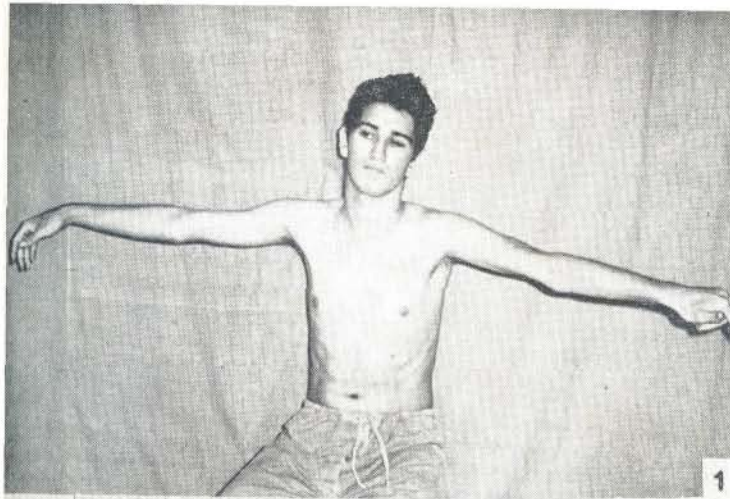
BIBLIOGRAFIA

- 1.—MCINTYRE, H. M. CLINK, A. J. LEVI, J. N. CUMINGS, AND SHEILA SHERLOCK.
Hemolytic Anemia in Wilson's Disease, New Eng. J. Med., 276:438-444, 1967.
- 2.—WALSCHÉ, J. M.
Wilson's Disease, presenting Symptoms, Arch. Dis. Childhood 37:253-256, 1962.
- 3.—ANTILLÓN, A.
Degeneración hepatolenticular de Wilson, reporte del 1º caso en Costa Rica, Acta Médica Costarricense 3(1):19-22, 1970.
- 4.—CARTWRIGTH, G. E. *et al.*
Studies in copper metabolism XIII, Hepatolenticular degeneration, J. Clin. Inv. 33:1487-1501, 1954.
- 5.—LAMBIN, S., BAZIN, S., SALAS, A.
Action des sels de cuivre sur les erythrocytes, Ann. Inst. Pasteur 81:572-580, 1951.
- 6.—STEIN, W. D.
Mechanism of penetration of glycerol through red Cell Membrane, Ph.D. thesis, University of London, London England 1959. Citado por McIntyre.

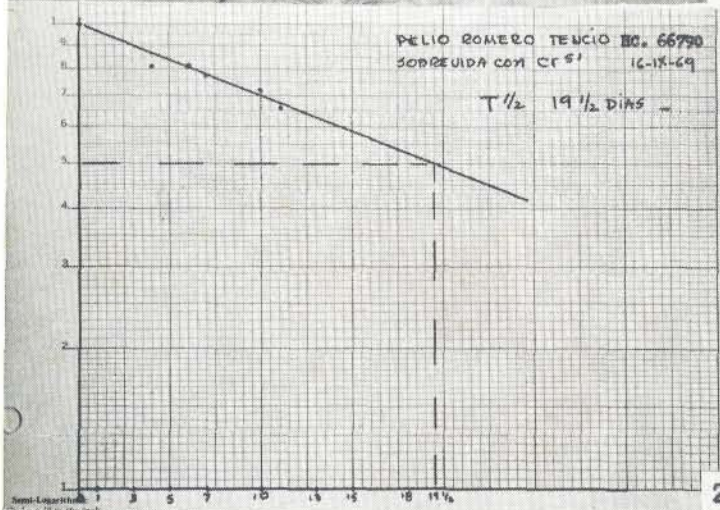
Fig. 1.—Apariencia externa.

Fig. 2.—Sobrevida de G.R. con Cr 51.

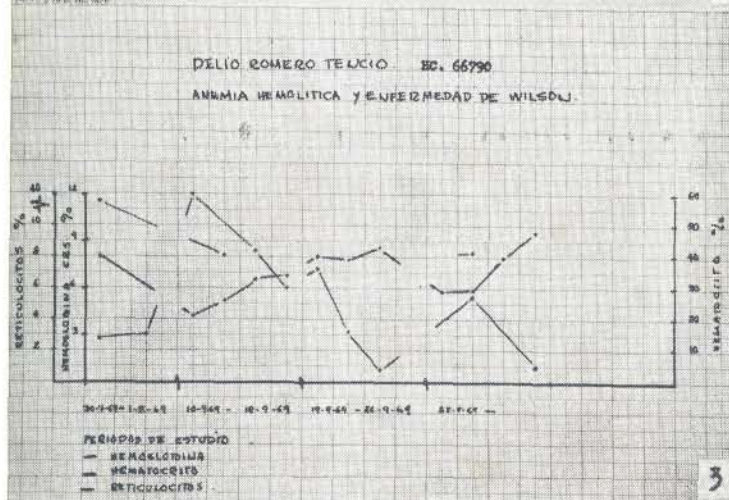
Fig. 3.—Evolución hematológica.



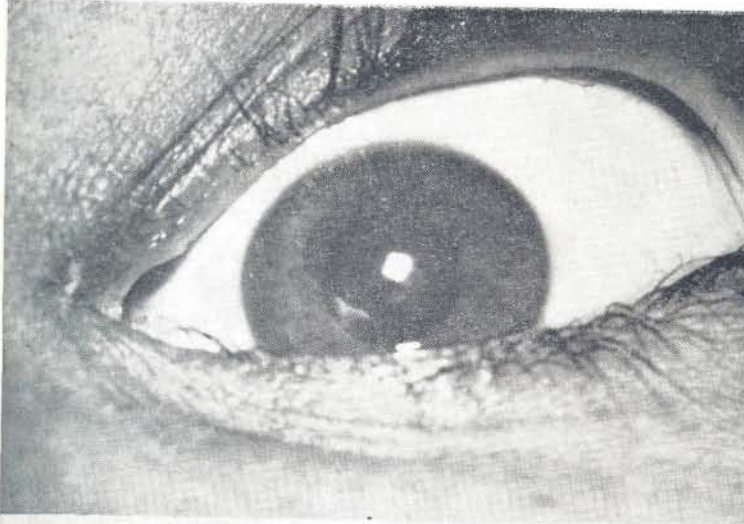
1



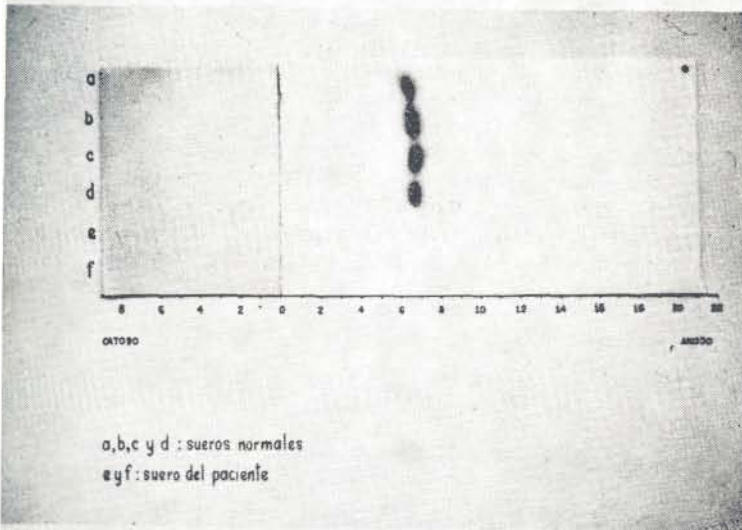
2



3



4.- Anillo Kaiser Fletcher.



5.- Ceruloplasmina.