

UTILIDAD DE LA TINCION DE LA HEMOSIDERINA Y LA DETERMINACION DE FERREMIA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ANEMIAS

Jorge Elizondo C.*; Lisbeth Salazar S.*; Marietta Ramón O*.

RESUMEN

En este trabajo realizado con el material de 100 casos, se evalúa la relación entre la determinación de hierro sérico, la hemosiderina tisular y el conteo de sideroblastos. Los resultados permiten demostrar que cuando la CFFeS está elevada, el 91 % de los casos tiene sideroblastos ausentes o bajos. El hierro en el eritroblasto se halla normalmente entre un 28 - 81%. Se puede así: conjungándolos, definir diagnósticos de deficiencia de hierro, anemia de enfermedad crónica, disponibilidad inadecuada del hierro para la eritropoyesis, bloqueo del paso de hierro tisular al glóbulo rojo y sobrecargas de hierro, encontrándose entre ellos dependencia estadística. Se proponen distintos patrones que pueden derivarse del análisis de estas determinaciones, cuando se realizan simultáneamente. (Rev. Cost. Cienc. Med. 1990; 11(2): 41-47).

INTRODUCCION

El estudio de la hemosiderina mediante la reacción del Perl's, asociado a la valoración conjunta del número de sideroblastos y sus características y del hierro de depósito en los macrófagos

medulares, es de una gran utilidad en la valoración de un paciente con anemia.

Un incremento en el número de los sideroblastos es lo común en aquellas condiciones en que existan hierros plasmáticos elevados, y con aumento de la saturación de la transferrina (1), el porcentaje de gránulos sideróticos y el número y tamaño de estos gránulos se relaciona con el porcentaje de saturación de la transferrina. En vista de esta observación, decidimos revisar una muestra del material de hemosiderinas.

MATERIAL Y METODOS

Se dispuso de un total de 100 médulas óseas de pacientes que tenían determinación de hierro sérico (FeS), capacidad de fijación (CFFeS) e índice de saturación (IS). A todos se les consignó sexo, edad, número de expediente, número de médula ósea y se registraron los valores de su FeS, CFFeS IS (6). Se contó un mínimo de 100 normoblastos y se registró el porcentaje de positividad y las características del gránulo siderótico en cuanto a número, tamaño y distribución. Se estudió un número de 3 a 5 acúmulos medulares para valorar el hierro de depósito de los macrófagos y éste se calificó en cruces de 0 a 4 cruces. Para establecer las relaciones entre estos parámetros, se tabularon los valores de la CFFeS y los sideroblastos; el FeS y

* Laboratorio de Investigación y Enseñanza. Servicio de Hematología. Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

la hemosiderina tisular y los sideroblastos y la hemosiderina tisular.

RESULTADOS

Como se observa en el cuadro 1, cuando la CFFeS está elevada, el 91 % de los casos tiene sideroblastos ausentes o bajos. Si la CFFeS es baja, un 60% no tiene sideroblastos y un 40% lo tiene alto. Si la CFFeS es normal, un 65% tiene sideroblastos bajos, un 28% normales y un 7% altos.

En el cuadro 2 se indica que en presencia de hierro sérico bajo, lo habitual es que las hemosiderinas sean subnormales. Si el hierro está elevado, lo común es que la hemosiderina tisular esté elevada. Cuando el hierro es normal se puede apreciar como, a pesar de esto, casi el 50% no tenía hemosiderina.

En el Cuadro 3 se destacan las relaciones de la hemosiderina tisular y los sideroblastos.

Se aplicó la prueba estadística de independencia, con la distribución de Chi-Cuadrado, a las variables analizadas, encontrándose entre la capacidad de fijación de hierro y los sideroblastos que la probabilidad de encontrar un valor de χ^2 mayor que el obtenido 16,3 es menor de 0,005; con respecto a la relación entre la hemosiderina y el hierro sérico se obtuvo un valor de $\chi^2 = 85,3$ y una probabilidad similar; y en relación con la hemosiderina y los sideroblastos el χ^2 fue de 93, con una probabilidad de encontrar un valor mayor al anterior menor de 0,005; lo cual permite concluir que existe dependencia entre estos parámetros.

CUADRO 1

RELACION ENTRE LA CAPACIDAD DE FIJACION DE HIERRO SERICO Y LOS SIDEROBLASTOS (n = 100)

CFFeS** Normales Total	Sideroblastos*			Bajo Altos
Elevada	34(91%)	2(5%)	1(3%)	37
Baja	3(60%)	0	2(40%)	5
Normal	38(65%)	16(28%)	4(7%)	58
Total	75	18	7	100

* Sideroblastos normales: 28-81% (1).

** Capacidad de Hierro Sérico normal: 280-400 ug/dl (6).

Nota: los porcentajes no suman 100 por redondeo.

CUADRO 2
RELACION ENTRE HIERRO SERICO Y HEMOSIDERINA (n = 100)

FeS	HEMOSIDERINA					Total
	0	+	++	+++	++++	
Bajo	45(85%)	4(8%)	2(4%)	0(0%)	2(4%)	53
Elevado	2(11%)	1(6%)	1(6%)	11(61%)	3(17%)	18
Normal	12(41%)	5(17%)	12(41%)	0(0%)	0(0%)	29
Total	59	10	15	11	5	100

• FeS, normal: 60-160 ug/dl(6).

Hemosiderina, normal: ++

Nota: los porcentajes no suman 100 por redondeo.

CUADRO 3
RELACION ENTRE LA HEMOSIDERINA Y
LOS SIDEROBLASTOS (n = 100)

Hemosiderina	Sideroblastos			Total
	Bajos	Normales	Altos	
0	59(100%)	0(0%)	0(0%)	59
+	3(30%)	7(70%)	0(0%)	10
++	8(53%)	5(33%)	2(13%)	15
+++	2(20%)	0(0%)	8(80%)	10
++++	1(16%)	0(0%)	5(83%)	6
Total	73	12	15	100

Hemosiderina, normal: ++

• Sideroblastos normales: 28-81% (1).

Nota: los porcentajes no suman 100 por redondeo.

DISCUSION

El estudio de hierro medular depositado como hemosiderina en los macrófagos y en los eritroblastos es de gran valor en el análisis de las anemias, si esto se complementa con la determinación de hierro, de la capacidad de fijación a la transferrina y del índice de saturación se pueden derivar conclusiones útiles para la toma de la decisión diagnóstica. En nuestro medio, estos análisis no se han realizado y no disponemos de otras metodologías rutinarias que puedan suplantar la punción medular para este propósito. (8)

La detección del hierro a través de la reacción de Perl's (5) fue descrita desde el año de 1867 y se basa en liberar iones férricos de su unión con las proteínas mediante el ácido clorhídrico, que al reaccionar con el ferrocianuro de potasio, produce un precipitado azul verdoso de ferrocianuro férrico. Esta reacción detecta sólo el hierro férrico de depósito, insoluble en el agua (hemosiderina) y no el hidrosoluble o ferritina (figura 1 a y b).

El hierro de depósito se observa en los macrófagos medulares como espículas y es fácil de distinguir de los artefactos por su condición de ser intracelular, en los frotis adquiere una apariencia granular a diferencia del artefacto que es más globular o filamentosos. Este hierro en el eritroblasto se encuentra normalmente en el 28 al 81% de ellos con promedio de 50% (1). Las células así teñidas reciben el nombre de sideroblastos; regularmente se encuentran en los eritroblastos ortocrómicos, en algunos reticulocitos y en un número pequeño de glóbulos rojos adultos, como hierro no incorporado a la hemoglobina. Los siderocitos corrientemente no son más del 0,3 por mil, en el recién

nacido pueden constituir de 3 al 17 por mil, su presencia es anormal y traduce sobrecarga de hierro, suele verse también en el paciente que está esplenectomizado (7) (Figura 1: c, d, e, f, g). Como regla se asume que el hierro retículoendotelial está disponible para la eritropoyesis y que en la anemia por deficiencia de hierro, por definición, no hay hierro detectable en los tejidos, hay sin embargo excepciones a esta regla a saber:

a- Si ha recibido hierro parenteral o transfusión sanguínea se puede ver hierro en el tejido sin que esté disponible para la formación de la hemoglobina. Estas reservas artificialmente creadas no son rápidamente utilizadas para la eritropoyesis.

b- Cuando ha sucedido una hemorragia reciente puede observarse en la médula hierro y estar el paciente deficiente.

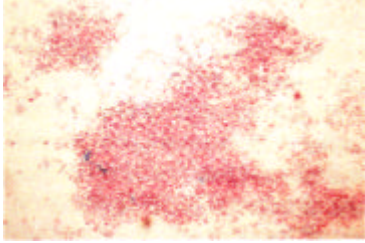
En presencia de infección crónica hay hemosiderina medular positiva y los sideroblastos están ausentes ya que su salida para la formación del heme está bloqueada, este bloqueo para incorporarse opera también en algunas anemias refractarias y en la enfermedad de Cooley, aunque por razones distintas.

(2) (4)

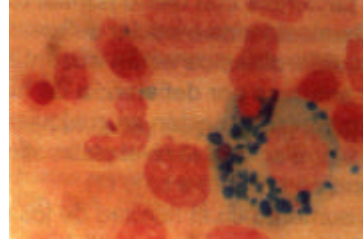
Los pacientes portadores de leucemia mielocítica crónica y de mielofibrosis tienen una médula incapaz de depositar hierro, puede por lo tanto estar la hemosiderina ausente sin evidencia de deficiencia de hierro y sin que se logre respuesta con su administración.

Ellis L.D. señaló que de 1300 biopsias medulares rutinarias, un tercio de ellas, no tenían hierro teñible en la médula, en la mayoría de estos casos no se sospechó la carencia y en una cuarta parte, la concentración de hierro plasmático fue normal. (3) En el material

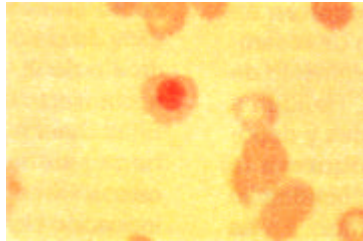
Figura 1



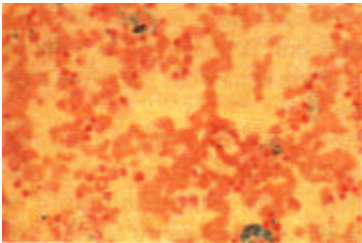
a- Hemosiderina normal



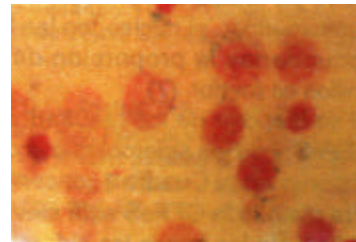
b- Histiocito con hemosiderina



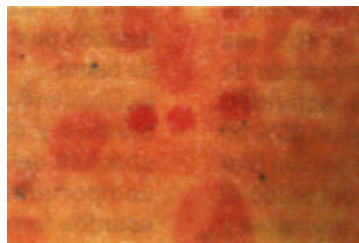
c-d- Sideroblasto normal



e- Sideroblasto anormal



f- Sideroblasto en anillo



g- Siderocito

presentado en este trabajo un 59% de los pacientes con hierro normal tuvieron hemosiderina medular deficiente.

Los sideroblastos están ausentes en las anemias por deficiencia de hierro, pero también lo están en cualquier otra situación en que el nivel plasmático de hierro se encuentre bajo (1).

Un aumento en el número de los sideroblastos es usual en condiciones asociadas con un nivel de hierro plasmático elevado y con aumento de la saturación de la transferrina circulante. Los gránulos sideróticos ocurren en condiciones asociadas con un recambio rápido de hierro y con aumento de la actividad de la médula. Tienden a observarse gránulos grandes y depósitos amorfos, si hay bloqueo a la salida del hierro del retículoendotelio con disminución de su recambio. En las anemias sideroblásticas primarias o adquiridas, 20 a 50% o más de los eritroblastos muestran depósitos de hierro en anillos completos o parciales que circundan el núcleo, en las formas secundarias la proporción de estos anillos es menor. (7)

Si se dispone de los resultados de la CFFeS y de los sideroblastos como se observa en el Cuadro 1, encontramos que cuando la CFFeS está elevada en el 91% de los casos los sideroblastos están bajos: estos pacientes tienen deficiencia de hierro. Si la CFFeS es baja el 60% no tiene sideroblastos, condición que se observa en la "anemia por enfermedad crónica" y 40% los tiene altos por recambio muy rápido de hierro y aumento de la actividad medular; con CFFeS normal un 65% no tiene sideroblastos, lo que señala bloqueo del paso del hierro del tejido al glóbulo rojo, un 28% son normales y apenas un 7% tiene sideroblastos altos por sobrecarga de hierro.

En el Cuadro 2 se destaca con claridad que en presencia de hierro sérico bajo el 59% de las muestras no tiene hemosiderina tisular detectable, condición que indica carencia de hierro. Con FeS elevado, lo común es que la hemosiderina tisular esté aumentada, lo que presupone que el hierro no está disponible para la eritropoyesis, condición que ocurre si hay de por medio aplicación de hierro parenteral, administración de sangre o un sangrado reciente. En este Cuadro 2, se aprecia también como aun con hierro normal, en un 85% de los casos la hemosiderina es de + o de 0, como manifestación del agotamiento de hierro de reserva.

En el Cuadro 3, se distingue como con hemosiderina de 0 el 100% de los casos tienen sideroblastos bajos, indicación clara de carencia de hierro; y con hemosiderina altas más del 80% tienen sideroblastos altos, señalando sobrecarga de hierro.

Como conclusión se puede establecer que los estudios de la médula ósea relacionados con la tinción de la hemosiderina dan los siguientes patrones morfológicos:

a- Aumento del número de sideroblastos y del hierro tisular a nivel macrofágico. Este comportamiento se observa en condiciones de sobrecarga de hierro, como anemias megaloblásticas, anemias hemolíticas, anemias refractarias, talasemias, hemacromatosis, estados postransfusión, estados postadministración parenteral de hierro.

b- Descenso en el número de sideroblastos y disminución o ausencia absoluta del hierro macrofágico. Este comportamiento se observa en los estados ferropénicos puros. La sideremia puede ser normal, siendo su descenso cronológicamente posterior a

la disminución de este parámetro medular.

c- Descenso en el número de sideroblastos pero con atesoramiento de hierro en los macrófagos medulares. Esta condición disociada se observa cuando hay bloqueo para la incorporación del hierro a la hemoglobina. Se ve en neoplasias, linfomas, infecciones de evolución crónica y colagenosis.

d- Ausencia de hierro tisular con aumento del número de los sideroblastos. Esta situación se observa cuando hay incapacidad para depositar el hierro a nivel de los macrófagos, y se describe en la leucemia mielocítica crónica y en la mielofibrosis.

e- Hay dependencia estadística entre los hallazgos proporcionados por la tinción de hemosiderina, el FeS y la CFFeS.

ABSTRACT

In the course of a study comprising 100 patients, the authors found a statistical relationship between the levels of serum iron and the presence of hemosiderin and sideroblasts in the bone marrow. These findings allowed the authors to establish the different patterns that can be derived from these determination when they are carried out simultaneously.

BIBLIOGRAFIA

1. Bothwell T. H and Finc C.A. Iron metabolism. Boston Littlebrawn and Co. 1962; pag. 268-298.
2. Douglas A.S. and Dacie J.V. The incidence and significance of iron-containing granules in human erythrocytes and their precursors. J. Clin. Path. 1953; 6: 307-313.
3. Ellis L.D., Jensen W.N. and Westerman M.P.: Marrow iron an evaluation of depleted stores in a series of 1322 needle biopsies. An Inter. Med. 1964; 61: 44-46.
4. Freireich E.S., Miller A., Emerson C.P. and Ross V.F. The effect of inflammation on the utilization of erythrocyte and transferrin bound radioiron for red cell production. Blood 1957; 12: 972-983.
5. Perl's: Nachweiss von Eisenoxyd in Gewiseen Pigmenten. Virchows Arch (Pathol Anat) 1867; 39: 42-43.
6. Sáenz G.F., Barrantes A. y Chaves M. Hematología Analítica. 2ª Edición. Universidad de Costa Rica. 1987; pág. 201-211.
7. Sans Sabafren. Hematología Clínica y Ediciones Doyma S.A. España. 1982; pág. 26-27.
8. Witte D.L., Angtadt D.S., Davis S.H., and Sharantz R.D. Predictins bone marrow iron stores in anemic patients in a community hospital using ferritin and erythrocyte sedimentation rate. AM. J. Clin Path 1988; 90: 85-87.