

PACIENTE CON BICITOPENIA Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

M.T. Marrero, J.M. Bosch, V. Peri, J.D. González-San Miguel, M. Caballero, R. Fernández, M.C. Losada, S. Guedes, F. Fernández, M. Tapia, J. Ruano, S. Soler, J.M. Díaz-Cremades
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

Resumen: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de alteraciones clonales de la célula madre caracterizados por citopenias periféricas en grado variable, anomalías citogenéticas y evolución a leucemia mieloide aguda. En el grupo de bajo riesgo, aquellos sin alteraciones citogenéticas, el diagnóstico se basa fundamentalmente en los datos morfológicos y en la exclusión de otras posibles causas de citopenias tales como déficit de vitamina B12 y/o folato. El déficit de cobre es con frecuencia olvidado en el estudio de posible SMD. Varios casos de insuficiencia medular debidos a su déficit han sido reportados. Presentamos un caso de Déficit de cobre que simula a un SMD.

Material y métodos: Varón de 65 años con anemia (Hb 5'9 g/dL; VCM 94 fL), neutropenia severa (leucocitos 1.100/uL con neutrófilos 320/uL) y una cifra de plaquetas normal. El paciente presentaba una alteración de la marcha progresiva, resultando la exploración neurológica compatible con degeneración subaguda combinada similar a la vista en el déficit de vitamina B12. Los niveles de vitamina B12, folato y ferritina fueron normales. El examen de médula ósea reveló características displásicas en las series granulocítica y eritroide con una marcada vacuolización de los progenitores de ambas líneas y un 16% de sideroblastos en anillo. El análisis citogenético no mostró ninguna anomalía clonal y el FISH fue negativo para la delección del 5q, monosomía 7, trisomía 8 y delección 20q. Se estableció el diagnóstico de presunción de SMD tipo citopenia refractaria con displasia multilinea de la clasificación de la WHO. El paciente fue tratado con factores de crecimiento con mejoría de la anemia pero persistencia de la neutropenia. Así mismo, y en relación a la vacuolización objetivada en los precursores medulares, se solicitaron los niveles de zinc, plomo y cobre. En dos muestras separadas en el tiempo, los niveles de cobre fueron muy bajos < 9ug/dL (-N: 80-155-) y los niveles de zinc elevados.

Discusión: Hasta la fecha, son 49 los casos de déficit de cobre descritos, incluido el nuestro, presentando la mayoría neuropatía, progenitores medulares vacuolados y sideroblastos en anillo (Tabla 1). El cobre tiene un papel importante en la absorción del hierro: transferencia desde las células reticuloendoteliales y actividad de la citocromooxidasa en la mitocondria, todos posibles mecanismos relacionados con la anemia que ocurre en el déficit del cobre. El déficit de cobre es frecuentemente observado en pacientes malnutridos, con nutrición parenteral y/o tras gastrectomía. En algunos casos, como el nuestro, no se encuentra la causa. Nuestro paciente, al igual que otros, tuvo hiperzincemia sin exposición conocida, hecho considerado por algunos autores como un epifenómeno. El zinc induce en los eritrocitos la producción de metalotionina por la cual el cobre tiene una gran afinidad, desplazando así al zinc. El cobre es por lo tanto acumulado en el tracto gastrointestinal y eliminado con la descamación celular. Todos los pacientes descritos normalizaron las cifras celulares con el tratamiento con cobre o con la retirada del zinc; sin embargo, los síntomas neurológicos no mejoraron. Nuestro paciente acaba de empezar el tratamiento con cobre y aún es pronto para evaluar la respuesta al mismo; no obstante, la clínica, morfología y los niveles séricos de cobre y zinc son concordantes con los casos hasta ahora descritos. Algunos de los pacientes descritos en la literatura fueron diagnosticados en el periodo previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 1. Resumen de pacientes reportados con citopenias debidos al déficit de cobre						
Nº total de casos	Nº de pacientes con anemia	ANC	Nivel de Plaquetas	Manifestaciones Neurológicas	Alteraciones patológicas en MO	Respuesta al cobre
49	49 (100%)	Bajo 48/49 (98%)	Bajo 6/49 (12%)	Sí 22/49 (45%)	Vacuolización citoplasmática 24/49 (48%)	Sí 32/49 (65%)
			Elevado 1/49 (2%)	No 17/49 (35%)		
		N/D 1/49 (2%)	Normal 40/49 (82%)	N/D 10/49 (20%)	Sideroblastos en anillo 23/49 (41%)	No (Casos de Hiperzincemia: Respuesta a fin de exposición al Zn)
			Desconocido 2/49 (4%)			
						B/T 1/49 (2%)

Conclusiones: Nosotros, y otros, sugerimos que el déficit de cobre debería ser considerado antes de establecer el diagnóstico de SMD de bajo riesgo, especialmente si se visualizan progenitores medulares vacuolados, sideroblastos en anillo o si existe neuropatía; todo con el objeto de evitar tratamientos potencialmente perjudiciales.