

## Caso clinicopatológico

**Diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea generalizada\*****Resumen clínico**

Hombre de 35 años, originario y residente del Distrito Federal, con antecedentes de tabaquismo y alcoholismo moderados.

Su madre tenía diabetes mellitus de ocho años de evolución. El paciente padeció también de diabetes mellitus tipo I controlada con insulina, de cuatro años de evolución, por lo que fue internado en varias ocasiones en el Servicio de Endocrinología del Hospital General de México. El último internamiento ocurrió un año antes de su muerte y se prolongó por tres meses, por una neumonía, desequilibrio hidroelectrolítico y uretritis por *Chlamydia trachomatis*. También presentó una artropatía que le afectó la rodilla derecha. Los exámenes de ese internamiento mostraron: hemoglobina 10.6 g/dL, hematócrito 32%, leucocitos 12,250/mL, glucosa 320 mg/dL, urea 10 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dL, colesterol 310 mg/dL, aspartato aminotransferasa (TGO) 126 UI/L, alanino aminotransferasa (TGP) 59 UI/L, fosfatasa alcalina 124 UI/L, DHL 222 UI/L, filtración glomerular 44.3 mL/min, albúmina en orina 0.08 g/24 h y VIH negativo.

El padecimiento final se inició tres meses antes de su último ingreso con edema de miembros inferiores (blando, blanco y asimétrico), que progresó a la anasarca y remitió parcialmente con diuréticos. Dos meses después desarrolló disnea de medianos esfuerzos que llegó hasta la ortopnea, así como astenia, adinamia, hiporexia, vómito posprandial y disminución de la diéresis.

En dos ocasiones tuvo pérdida del estado de alerta. El ingreso final se debió a ortopnea, deshidratación e hiperglicemia. A la exploración física se observó un hombre de edad aparente mayor a la cronológica, delgado, con hiperpigmentación cutánea generalizada y un tinte pajizo en la cara; sus constantes vitales eran: TA 110/80 mm Hg, FC 90/min, FR 20/min y T 36.5°C. Se estimó que había hipotrofia muscular y distribución ginecoide del vello pubiano; había edema hasta las rodillas. Las mucosas eran pálidas, se integró un síndrome de derrame pleural derecho y se concluyó que había cardiomegalia. El abdomen presentaba hepatomegalia discreta sin presencia de ascitis.

Los exámenes de laboratorio y gabinete mostraron: hemoglobina 4.4 g/dL, hematócrito 12%, leucocitos 3,600/mL, glucosa 290 mg/dL, urea 39 mg/dL, creatinina 0.9 mg/dL. EGO: pH 5, densidad 1,015, sin proteínas, células o bacterias. Gasometría: pH 7, pO<sub>2</sub> 100 mm Hg, pCO<sub>2</sub> 21 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 16.8 mmol/L. La telerradiografía PA de tórax mostró velamiento general del campo pulmonar derecho; en la placa lateral se encontró un derrame pleural de 30%.

No obstante que al paciente se le corrigieron la deshidratación y la hiperglicemia, así como que mejoró temporalmente, dos días después de hospitalizado falleció en paro ventilocardíaco irreversible. El tratamiento consistió esencialmente en la administración de insulina, soluciones parenterales, ampicilina, ranitidina y oxígeno por puntas nasales.

Los diagnósticos clínicos finales del Servicio fueron: diabetes mellitus tipo I descompensada, síndrome de Addison, síndrome de retención hídrica, insuficiencia cardíaca congestiva y edema agudo pulmonar.

**Comentario clínico**

Dra. Eulalia Valdés Láz \*\*

Los datos más relevantes de la historia clínica son, que se trata de un paciente del sexo masculino en la cuarta década de la vida con antecedentes de madre diabética, alcoholismo y tabaquismo moderados, con diagnóstico de diabetes mellitus de tipo I de cuatro años de evolución. En un ingreso previo un año antes había presentado neumonía, desequilibrio hidroelectrolítico, uretritis por *Chlamydia*, síndrome anémico, dislipidemia, transaminasemia e insuficiencia renal crónica. El padecimiento final tuvo una evolución de tres meses y estuvo caracterizado por un síndrome diabético, acompañado o complicado por un síndrome de retención hidrosalina, anemia, insuficiencia cardíaca (derrame pleural derecho, hepatomegalia y edema agudo pulmonar), así como de hiperpigmentación cutánea generalizada. Sobre estos datos se pueden hacer varias consideraciones de orden clínico y plantear cuatro posibilidades diagnósticas.

La diabetes mellitus tipo 1 podría ser el padecimiento principal y haberse complicado con una nefropatía diabética con insuficiencia renal crónica, retención hidrosalina, síndrome anémico e insuficiencia cardíaca congestiva. Esta última podría haber condicionado la aparición de hepatomegalia, cardiomegalia, derrame pleural derecho y edema agudo pulmonar. Sin embargo, existen algunos datos clínicos importan-

\* Este caso fue presentado en la Sesión Clinicopatológica del 11 de agosto de 1999 en el Hospital General de México, SSA.

\*\* Servicio de Endocrinología del Hospital General de México, SSA.

tes que no quedan explicados satisfactoriamente por esta primera posibilidad diagnóstica, como el hecho de que hubiera daño hepático significativo desde un año antes como lo indicaba la transaminasemia. Para la posibilidad de una cirrosis hepática asociada, favorecida por los antecedentes de alcoholismo crónico, deberían de existir otros datos clínicos de insuficiencia hepática crónica, que no se consignan. Por otro lado, quedaría sin explicar la hiperpigmentación cutánea generalizada. La nefropatía diabética se puede presentar a cualquier edad, aunque es más frecuente cuando la enfermedad se inicia antes de los 20 años o cuando el daño renal resulta acelerado por hipertensión arterial sistémica, el tipo de dieta y/o descontrol metabólico. Además, en el 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo I la nefropatía diabética se desarrolla después de 20 años de evolución. En este

paciente, en cambio, la iniciación de la diabetes mellitus tipo I habría sido tardía y el desarrollo de la nefropatía diabética habría tenido una evolución muy corta, que no es lo que se observa comúnmente (figura 1).

Si se toma como eje de la discusión clínica a la hiperpigmentación cutánea generalizada, sería posible proponer una insuficiencia suprarrenal crónica, síndrome de Addison, como el padecimiento principal, ya que la asociación de éste con diabetes mellitus se puede encontrar en los llamados síndromes poliglandulares, los cuales pueden ser de dos tipos y cuyas características clínicas se muestran en el cuadro 1. Sin embargo, no se encuentran datos para justificar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal crónica, puesto que el paciente presentó una tensión arterial dentro de límites normales y fue capaz de desarrollar retención hidrosalina.

Otro padecimiento donde se puede encontrar diabetes mellitus asociada a hiperpigmentación cutánea es el síndrome de Poems, que se caracteriza por: diabetes mellitus, hipogonadismo primario, hiperpigmentación cutánea, lesiones óseas y hepato-esplenomegalia. Sin embargo, no se cuenta en este caso con los suficientes datos clínicos, bioquímicos o radiológicos indispensables para apoyar este diagnóstico.

Un diagnóstico que obligadamente se debe considerar en este caso es el de hemocromatosis, también llamada «diabetes bronceada», que se caracteriza por la tríada clínica de diabetes mellitus, hepatomegalia e hiperpigmentación cutánea. La hemocromatosis es una enfermedad muy rara, que se caracteriza por un desorden del almacenamiento del hierro, la cual provoca un depósito excesivo de hemosiderina en las células parenquimatosas de órganos como el hígado, páncreas, corazón e hipófisis. El daño a los tejidos consiste principalmente en fibrosis y atrofia que provocan disfunción

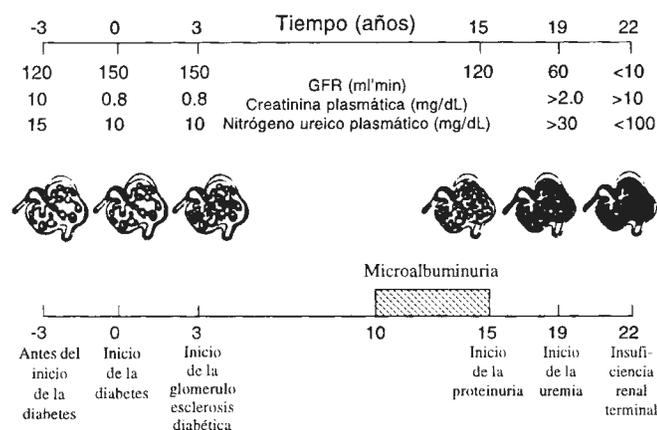


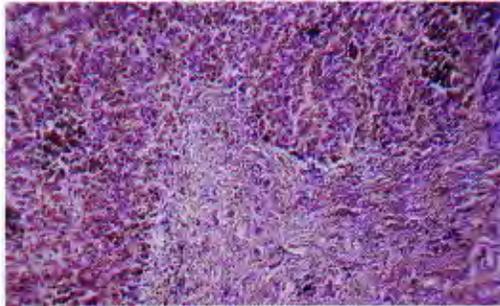
Figura 1. Historia natural de la nefropatía diabética en diabéticos insulino-dependientes.

Cuadro 1. Características clínicas de los síndromes poliglandulares.

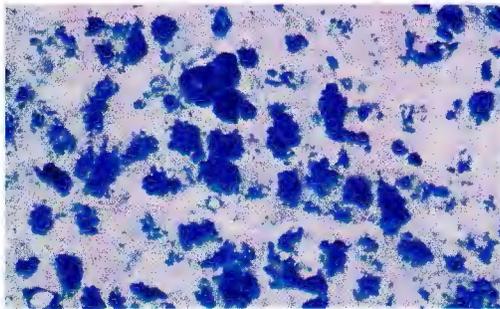
Tipo I	Prevalencia	Tipo II	Prevalencia
<b>Endocrinas</b>		<b>Endocrinas</b>	
Hipoparatiroidismo	89%	Insuficiencia adrenal	100%
Candidiasis mucocutánea	75%	Enfermedad tiroidea autoinmune	70%
Insuficiencia adrenal	60%	Diabetes mellitus tipo I	50%
Falla gonadal	42%	Falla gonadal	5-50%
Hipotiroidismo	12%	Diabetes insípida	>1%
Diabetes mellitus tipo I	1%		
Hipopituitarismo	>1%		
Diabetes insípida	>1%		
<b>No endocrinas</b>		<b>No endocrinas</b>	
Síndrome de mala absorción	25%	Vitiligo	4%
Alopecia total o areata	10%	Alopecia, miastenia, anemia perniciosa, PTI	>1%
Anemia perniciosa	16%		
Hepatitis crónica activa	9%		
Vitiligo	4%		



**Figura 2.** Corte transversal de hígado



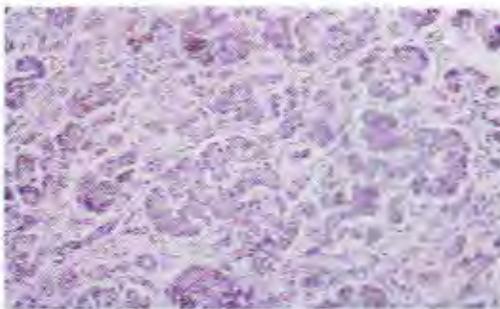
**Figura 3.** Corte de hígado teñido con hematoxilina y eosina.



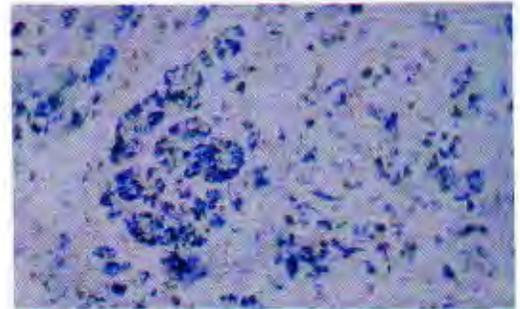
**Figura 4.** Corte de hígado con tinción intensamente positiva de Perles.



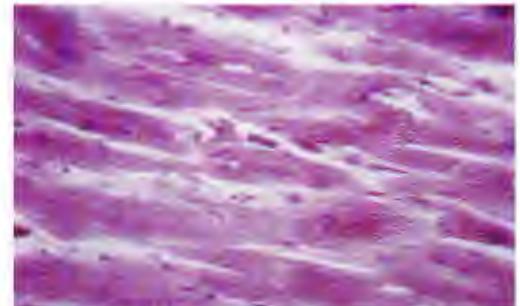
**Figura 5.** Aspecto exterior del páncreas con intensa fibrosis.



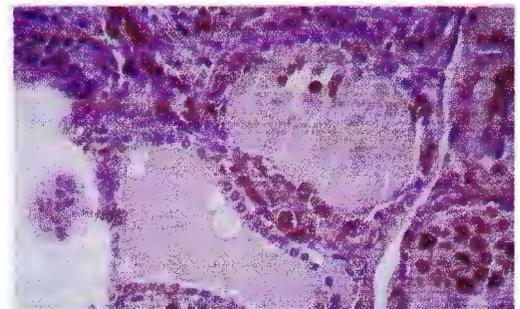
**Figura 6.** Corte de páncreas teñido con hematoxilina y eosina.



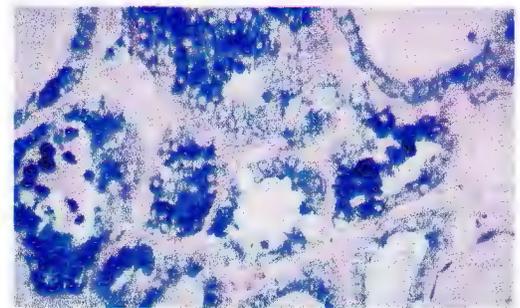
**Figura 7.** Corte de páncreas con tinción de Perles intensamente positiva.



**Figura 8.** Corte de fibras miocárdicas teñidas con hematoxilina y eosina.



**Figura 9.** Corte de tiroides teñido con hematoxilina y eosina.



**Figura 10.** Corte de tiroides con tinción de Perles que delinea el epitelio folicular.

**Cuadro 2.** Características clínicas de la hemocromatosis.

Característica	Prevalencia
Hepatomegalia	95%
Hiperpigmentación cutánea	90%
Diabetes mellitus	85%
Artropatía	25-50%
Daño cardíaco	15%
Falla cardíaca	10%

de todos los órganos afectados, la cual se manifiesta clínicamente por cirrosis hepática, diabetes mellitus, artropatía, cardiomiopatía y un hipogonadismo-hipogonadotrópico por daño hipofisiario. La frecuencia de estas manifestaciones se muestra en el cuadro 2. El conjunto de manifestaciones que integran el cuadro clínico del paciente que aquí se discute, parece quedar mejor explicado con el diagnóstico de hemocromatosis.

### Hallazgos anatomopatológicos

Dra. Laura Graciela Chávez Macías\*\*\*

Se practicó la autopsia en un individuo del sexo masculino con edad aparente mayor a la cronológica, de constitución delgada y con hiperpigmentación cutánea generalizada. Al abrir las cavidades pleurales se obtuvieron 500 mL del lado derecho y 300 mL del lado izquierdo, de líquido seroso. De la cavidad peritoneal se obtuvieron 1,000 ml de líquido seroso amarillo cetrino. El encéfalo pesó 1,290 g, la duramadre presentaba un color café verdoso y los bulbos olfatorios eran de color café ocre. Los órganos del cuello no presentaron alteraciones macroscópicas, excepto la glándula tiroidea que era de color café rojizo. El corazón estaba aumentado de tamaño, pesó 300 g, presentaba dilatación de las cavidades derechas; tanto el miocardio como las válvulas cardíacas y las arterias coronarias eran de aspecto normal. Los pulmones eran de tamaño y peso normales, la superficie externa presentaba un color rojo violáceo. El hígado pesó 1,350 g y el páncreas 75 g, ambos órganos presentaban la superficie externa de color «rojo ladrillo» con áreas blanquecinas que parecían corresponder a fibrosis, las cuales eran mucho más gruesas en el páncreas (figuras 2 y 5); al corte ambos órganos estaban aumentados de consistencia y el hígado presentaba pequeños nódulos de regeneración (figura 2). La mucosa de la vesícula biliar presentaba un puntilleo amarillento sobre una superficie aterciopelada de color verdoso. El bazo pesó 160 g, estaba discretamente aumentado de tamaño y era de color café negruzco. Las glándulas suprarrenales se encontraban disminuidas de tamaño y de consistencia, al corte presentaban adelgazamiento de la corteza y un color café amarillento.

Ambos riñones eran de tamaño y peso normales, en su aspecto exterior presentaban áreas circulares de 1 cm de diámetro de color blanquecino sobre una superficie de color café rosado; las superficies de corte no presentaban alteraciones. Ambos testículos mostraban disminución de tamaño, color gris rosado y aumento de la consistencia. El estómago y el intestino delgado y grueso no mostraron alteraciones. Microscópicamente, los hallazgos fueron muy semejantes en todos los órganos afectados, los cuales consistían en un depósito masivo de hemosiderina tanto en células parenquimatosas (hepatocitos) (figuras 3 y 4), células acinares e insulares pancreáticas (figuras 6 y 7), células de la adenohipófisis, células de la corteza suprarrenal, fibras miocárdicas (figura 8), glomérulos, células tubulares renales y epitelio folicular tiroideo) (figuras 9 y 10), células macrofágicas fijas de los diferentes órganos afectados (células de Kupffer (figura 3), macrófagos sinusoidales del hígado, y macrófagos sinusales del bazo y de los ganglios linfáticos), células macrofágicas circulantes de todos los órganos afectados, así como en la fibrosis misma de los órganos (figura 3) y tejidos afectados. Con la hematoxilina y eosina la hemosiderina aparecía como un pigmento de color café dorado con un tinte metálico (figuras 3, 6, 7 y 8), que se convertía en un pigmento de color azul brillante con la tinción de Perles (figuras 4, 7 y 10). Los órganos afectados por la enfermedad —especialmente el hígado (figura 3), el páncreas (figura 6) y las suprarrenales— presentaban intensa fibrosis intersticial que producía una atrofia de las células parenquimatosas correspondientes. En el hígado la fibrosis era de predominio portal y determinaba la presencia de nódulos de diferente tamaño (figuras 2 y 3), en tanto que en el testículo la fibrosis se concentraba especialmente en la pared de los túbulos seminíferos. El depósito de hemosiderina afectó incluso al sistema nervioso central, donde se localizó en macrófagos y libremente, en estructuras como los bulbos olfatorios y los plexos coroides. En la dermis cutánea el pigmento se depositó en macrófagos y libremente, especialmente alrededor de las glándulas sudoríparas y de los aparatos pilosebáceos. El depósito de hemosiderina era tan abundante, que resultaba difícil concebir que la enfermedad pudiera progresar aún más.

### Diagnósticos anatomopatológicos finales

- Hemocromatosis con afectación grave del hígado, páncreas, corazón, membranas sinoviales, suprarrenales y testículos; con afectación menor de hipófisis, ganglios linfáticos, tiroidea, riñones, bulbos olfatorios y plexos coroides
- Cirrosis hepática micronodular
- Dilatación de cavidades cardíacas derechas
- Ascitis (1,000 mL)
- Fibrosis y atrofia del páncreas
- Atrofia testicular bilateral
- Hipotrofia suprarrenal bilateral
- Hiperpigmentación cutánea generalizada

\*\*\* Unidad de Patología del Hospital General de México, SSA.

- Hidrotórax bilateral (derecho 500 mL e izquierdo 300 mL)
- Colesterosis

### Comentario anatomopatológico

El hierro es un elemento ubicuo en el planeta en que vivimos, su presencia en la atmósfera depende de las enzimas del reino vegetal que lo contienen. En la célula humana sólo se encuentra en trazas, debido a su insolubilidad. Un adulto promedio requiere de 1-4 mg de hierro por día, que se obtiene de los alimentos. En una dieta balanceada hay de 12 a 15 veces más, pero una persona normal únicamente absorbe la cantidad necesaria para compensar las pérdidas a través del recambio de la piel, el sudor y las secreciones biliares e intestinales. Sin embargo, los requerimientos de hierro pueden variar, por ejemplo: una mujer embarazada requiere de 3.7 mg por día, un adolescente en crecimiento de 2.2 mg por día y un hombre adulto menos de un mg por día.

El hierro se libera de los alimentos gracias al ácido clorhídrico del estómago, se absorbe en el duodeno y yeyuno, y en el torrente sanguíneo viaja unido a la transferrina hasta la médula ósea donde finalmente se une a la hemoglobina de los glóbulos rojos. Una pequeña proporción del hierro se deposita en los tejidos normales como ferritina y todavía más pequeña como hemosiderina, que es mucho menos soluble que la ferritina. El cuerpo humano contiene normalmente de 2 a 6 g de hierro, de los cuales el 65% se encuentra en la hemoglobina, 10% en la mioglobina, 10% como hemosiderina, 9% como ferritina y 1% repartido entre transferrina, enzimas que contienen el grupo hem (como los citocromos, catalasa y peroxidasa) y enzimas con hierro que no contienen el grupo hem. No se ha determinado con qué compuestos se combina el 5% restante del hierro.

Existen dos formas patológicas de acumulación o depósito excesivo de hierro en los tejidos. El hierro se puede acumular de manera excesiva en la hemosiderosis secundaria, como ocurre en las anemias hemolíticas, la cirrosis hepática alcohólica, las transfusiones sanguíneas múltiples, los síndromes mielodisplásicos, la población Bantú de África que consume una bebida alcohólica fermentada en utensilios de hierro (Kaffir) y en los habitantes de Manchuria, principalmente. La otra forma como se acumula hierro excesivamente en los tejidos es durante la hemocromatosis primaria, la cual es una enfermedad hereditaria que se transmite en forma autosómica recesiva, en la que, en la mayoría de los casos, hay una mutación del codón 282 del gen HLA-H que produce el cambio de cisteína por tirosina. Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, es similar a las moléculas HLA-I y no se conoce con exactitud la función de su producto; sin embargo, sí se sabe que el resultado de su alteración es la absorción excesiva de hierro en el intestino delgado. Se calcula que el depósito anormal de hierro en la hemocromatosis es de 0.5 a 1.0 g por año, que se producen síntomas cuando el acúmulo es de

20 g en el organismo y que un enfermo de 50 años tendría alrededor de 50 g principalmente en forma de hemosiderina. El hierro es tóxico para los tejidos por los siguientes mecanismos: a) peroxidación de lípidos por reacciones de radicales libres catalizadas por el hierro, produciendo daño de membranas y finalmente muerte celular; b) estimulación de la síntesis de colágena con atrofia de diferentes tejidos; c) interacción directa con DNA, que puede provocar la muerte celular y en el hígado predisponer a hepatocarcinoma; y d) disfunción de enzimas que contienen el grupo hem y de enzimas con hierro sin el grupo hem.

La hemocromatosis totalmente desarrollada se presenta con la tríada clásica de cirrosis hepática micronodular (en el 100% de los enfermos), diabetes mellitus (75-80%) e hiperpigmentación cutánea (75-80%). El primer enfermo con este padecimiento fue presentado por Trousseau en una sesión clínica en 1865; Troissier en 1871 la denominó cirrosis hepática pigmentada de la diabetes sacarina, y von Recklinghausen en 1889 le dio el nombre de hemocromatosis. Posteriormente se le llamó diabetes bronceada. En 1927 Sheldon sugirió que se trataba de una enfermedad hereditaria y en 1935 publicó su monografía clásica con 300 casos de la literatura.

La cirrosis hepática se presenta con todo el cortejo sintomático ampliamente conocido de la entidad, la diabetes mellitus semeja el tipo I y la hiperpigmentación cutánea se describe como café bronceada o gris metálica. La enfermedad puede presentarse también con insuficiencia cardíaca, que puede progresar rápidamente, y con arritmias. Se manifiestan síntomas que denotan afección de la hipófisis, suprarrenales y testículos; los ovarios generalmente conservan su función normal. En 1964 Schumacher describió una artropatía asociada a la hemocromatosis, que puede simular gota, la cual consiste en una poliartritis que empieza frecuentemente en las articulaciones metacarpofalángicas. Casi todos los enfermos presentan síntomas generales como pérdida de peso, astenia y adinamia; raramente puede haber hipoparatiroidismo e hiperestesia cutánea.

En la hemocromatosis el hierro en forma de hemosiderina se deposita en las células parenquimatosas, a diferencia de la hemosiderosis secundaria en la que está contenida principalmente en macrófagos. En el hígado el depósito de hemosiderina tiene una distribución de predominio periportal, no se acompaña de reacción inflamatoria y el almacenamiento frecuentemente también ocurre en el epitelio de los conductos biliares y en las células de Kupffer. En el páncreas el hierro se deposita tanto en los acinos como en los islotes de Langerhans y se acompaña de intensa fibrosis; así mismo se encuentra en las células de revestimiento de las membranas sinoviales y en los túbulos contorneados del riñón. En las glándulas endócrinas —como la hipófisis, tiroides y paratiroides— se localiza en las células productoras de hormonas. Es característico que los testículos muestren atrofia, aunque exista poco pigmento, lo cual se piensa que se debe a la falta de hormonas hipofisiarias más que al daño directo

por el hierro. El bazo se caracteriza por depósito de hemosiderina en las trabéculas, los vasos sanguíneos y la cápsula, a diferencia de lo que ocurre en la hemosiderosis secundaria donde se localiza en los macrófagos principalmente. La piel también presenta macrófagos con hemosiderina, aunque además se observa atrofia de la epidermis y un aumento de la cantidad de melanina en los melanocitos basales y en los macrófagos dérmicos; todos estos cambios contribuyen a la pigmentación cutánea característica. El hierro se deposita, entonces, prácticamente en todos los tejidos. Puede documentarse aun en los plexos coroides y en la glándula pineal (que carecen de barrera hematoencefálica), así como en el peritoneo, cartilago y músculo estriado, incluyendo el miocardio.

El diagnóstico clínico se establece con un cuadro clínico basado en la tríada clásica, aunado a pruebas de laboratorio, como: determinación de transferrina sérica (la cual está disminuida), ferritina sérica (la cual está aumentada), dato de insuficiencia pluriglandular, excreción urinaria anormal de hierro y determinación de hierro quelable en orina. El diagnóstico definitivo se hace cuantificando la concentración de hierro en tejido hepático fresco o aún en tejido fijado en formalina. Menos de 1000 µg por g de peso seco se consideran normales, en cambio en la hemocromatosis hay más de 10,000 µg por g y cuando se desarrolla fibrosis hay más de 22,000 µg por g.

La tinción o reacción de Perles, que fue descrita en 1867, es muy útil para mostrar el hierro en los tejidos. Consiste en liberar el hierro de las proteínas por medio de ácido clorhídrico, para que una vez libre se combine con ferrocianuro de potasio; se presenta un color azul intenso al producirse ferrocianuro férrico, el cual es característico de la tinción positiva. Como es natural, en la hemocromatosis la tinción de Perles es indispensable para el diagnóstico, y es de una positividad y belleza impactantes.

El tratamiento de los enfermos se basa en sangrías, generalmente semanales, la mayoría presenta mejoría alrededor del tercer mes. Actualmente se emplea también la desferrioxamina, como quelante del hierro, y se han obtenido resultados prometedores.

### Referencias

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD: Molecular biology of the cell. 3<sup>rd</sup> ed., Garland Publishing Inc. New York & London, 1994; 675-8.
2. Cohen R, Lewis B, Alberti K, Denman A: The metabolic molecular basis of acquired disease. Bailliere Tindall, London, 1990, 1870-81.
3. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins - Patología Estructural y Funcional. 5<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill-Interamericana de España, Madrid, 1995; 952-4.
4. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DDS: The metabolic basis of inherited disease. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1978, 1127-64.

---

Es obligación profesional formular algún diagnóstico para la familia o interesado, pero en términos generales, empleando por ejemplo las palabras insuficiencia, infección, tumor; a veces no lo preguntan; sin embargo, conviene dar una idea de lo que se trata, al alcance de su inteligencia. No aventurar finuras, ni detalles que puedan comprometer.

Pensar en el enfermo, sin pensar al mismo tiempo en el honorario; la razón es psicológica. Apartado uno por lo pronto del mundo, lejos de la finanza, se hace mejor clínica, pues con la cabeza limpia el trabajo se expedita, resulta mejor; después se le pone precio.

G. Castañeda