

## Hemocromatosis: Revisión de la literatura a propósito de un caso clínico

RUTH MARTÍNEZ VALDÉS<sup>1</sup>, JAVIERA VALENZUELA PEÑA<sup>2</sup>, DANIELA QUIÑONES ALVAREZ<sup>2</sup>, MAKARENA MARTÍNEZ AMBIADO<sup>2</sup>, GUSTAVO CONTRERAS BRUCE<sup>3,4</sup>

### Hemochromatosis: Case report and literature review

#### Abstract

*Hemochromatosis (HC) is a disorder that alters the body's ability to metabolize iron, increasing its absorption, causing iron overload, and consequently an accumulation of the mineral in multiple organs such as the liver, heart, and pancreas.*

*The amount of total iron in the body is 2-4 g in healthy individuals and remains within these limits throughout life thanks to the control of intestinal absorption. In patients with HC, this amount is increased by at least 10 times, which translates into body deposits of 20-40 grams of iron on average.*

*Factors that increase the risk of having HC: having two copies of the mutated HFE gene, family history, ethnicity or ancestry from Northern Europe (less common in blacks, Hispanics, and Asians), and male gender.*

**Keywords:** Hemochromatosis; Iron; Hemosiderosis; Heart Failure.

#### Caso clínico

Paciente de 53 años, sin antecedentes médicos conocidos, que consulta en servicio de urgencias por compromiso del estado general, náuseas, adinamia, ictericia y coluria. Al examen físico destaca tinte icterico en piel y mucosas, abdomen sensible a la palpación. Se solicitan exámenes de laboratorio donde destaca bilirrubina total (BT) en 28.63 mg/dL, bilirrubina directa (BD) en 25.77 mg/dL, fosfatasas alcalinas (FA) en 238 UI/L, GOT 1019.5 UI/L, GPT 1328.1 UI/L, HBsAG no reactivo, anticuerpos anti-VHC no reactivo y IgM VHA negativo. Se solicita TAC de abdomen y pelvis donde no se encuentran lesiones focales sospechosas, vesícula parcialmente distendida con múltiples imágenes de litiasis

con realce parietal estratificado de predominio mucoso, no se identifican adenopatías, sin líquido libre. Se realiza colangiografía donde se aprecia hígado de forma, tamaño e intensidad de señal normal, vesícula distendida de paredes finas con presencia de barro biliar, discreto edema perivesicular, vía biliar intra y extrahepática de calibre normal, páncreas, bazo, riñones y glándulas suprarrenales sin alteraciones evidentes. Durante su hospitalización se aprecia disminución del tinte icterico, se realiza control de laboratorio BT 6.5 mg/dL, BD 5.62 mg/dL, FA 141 UI/L, GOT 276.2 UI/L, GPT 469.5 UI/L, GGT 119 UI/L, ferritina 2022 ng/mL, ferremia 262.5 ug/dL, UIBC 21.8 ug/dL, TIBC 284.3 ug/dL, Saturación de hierro 92.33. Se decide complementar

1. Residente de Medicina Interna, Universidad Católica del Maule

2. Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule

3. Médico Internista, Hospital Regional de Talca

4. Docente Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule

#### Correspondencia:

Ruth Martínez Valdés

Telefono: +56984433808

Email: ruthj.martinezv@gmail.com

con estudio inmunológico anticuerpo ANA patrones nucleares positivos (1/80 homogéneo), anticuerpos antimitocondriales negativo, anticuerpos anti músculo liso negativo, ENA negativo, Anti LKM-1 negativo, anticuerpo anticardiolipinas IgG negativo, anticuerpo anticardiolipinas IgM negativo, ceruloplasmina 23.9 mg/dL, cobre en orina 30.70 ug/24 hrs (normal) y serologías virales negativas. Debido a sospecha de hemocromatosis por alteración en perfil de fierro se solicita biopsia hepática donde se observa pigmento tipo hemosiderina de patrón mesenquimático, sugerente de depósito secundario [Figuras 1 y 2]. Actualmente, la paciente se encuentra en controles en policlínico de gastroenterología del Hospital Regional de Talca.

## Discusión

La hemocromatosis (HC) es un trastorno que altera la capacidad del cuerpo para metabolizar el hierro, aumentando su absorción, provocando una sobrecarga de este y en consecuencia una acumulación del mineral en múltiples órganos como hígado, corazón y páncreas.

La cantidad de hierro total en el organismo es de 2-4 g en individuos sanos y se mantiene dentro de esos límites durante toda la vida gracias al control en la absorción intestinal. En los pacientes con HC esta cantidad se encuentra aumentada al menos unas 10 veces, lo que se traduce en depósitos corporales de 20-40 gramos de fierro en promedio.

Factores que aumentan el riesgo de tener HC: tener dos copias de gen HFE mutado, antecedentes familiares, origen étnico o ascendencia del norte de Europa (menos común en raza negra, hispana y asiática) y sexo masculino.<sup>1</sup> Se estima que 3.7 adultos por cada 1000 se ven afectados por hemocromatosis (HC), con mayor prevalencia en hombres. Estadísticas estadounidenses estimadas indican que una persona de cada millón tiene hemocromatosis.<sup>2</sup> Si hablamos de HC, se han identificado dos mutaciones en el gen de la proteína HFE, llama-

das C282Y y H63D,<sup>3</sup> que juegan un papel decisivo en la absorción de hierro. Actualmente la HC se considera una enfermedad poligénica, con al menos cuatro tipos de cursos clínicos. Podemos encontrar varios tipos de hemocromatosis donde identificamos:

Hemocromatosis Hereditaria (HCH): Enfermedad autosómica recesiva. Puede estar causada por diferentes mutaciones genéticas: tipo 1, la más frecuente con mutación del gen regulador de fierro homeostático (HFE).

Hemocromatosis Juvenil: Provoca una clínica similar que la HCH, síntomas aparecen entre los 15 y 30 años. Trastorno producido por mutaciones en genes de la hepcidina.

Hemocromatosis Neonatal: Trastorno grave que produce depósitos de hierro hepático durante la formación *in utero*.

Hemocromatosis secundaria: Enfermedad no hereditaria, conocida como sobrecarga de hierro.

## Fisiopatología

La mantención de los niveles de hierro en el cuerpo dependen del equilibrio en su absorción, regulación, utilización y excreción. Las células involucradas en la homeostasis del hierro son los enterocitos duodenales, precursores eritroides, macrófagos reticuloendoteliales y hepatocitos.<sup>4</sup>

El hierro que ingresa al organismo a través de la dieta es absorbido por el enterocito mediante el transportador de metal divalente 1 (DMT1). Pasará a la circulación desde el enterocito a través del transportador de ferroportina. Estando ya en circulación se unirá a la transferrina, la que lo transportará por ejemplo hasta el hígado donde se almacenará como ferritina. Pero dentro de la homeostasis del hierro el rol principal está en manos de la hepcidina, fisiológicamente se encarga de controlar los niveles de hierro y cuando existe aumento en las concentraciones de este elemento se produce transcripción del gen hepcidina hepatocelular, capacidad que se encuentra disminuida en los síndrome de sobrecarga de hierro.<sup>5</sup>

El exceso de hierro se almacenará en hígado, corazón y páncreas. Este evento estaría dado porque existe un aumento de la saturación de transferrina que se asocia entonces a un hierro lábil no unido a transferrina (NTBI), posiblemente esta sería la clave para comprender la distribución tisular en estos órganos que tienen mecanismos de captación de hierro independientes de transferrina y que los hace tan susceptibles al daño por hierro.<sup>5</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la HC son inespecíficas. Se debe sospechar ante pacientes con síntomas de fatiga, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, artralgias, condrocalcinosis, impotencia sexual, disminución de la libido y síntomas de insuficiencia cardíaca o diabetes.<sup>4</sup> Del mismo modo, hallazgos como perfil hepático alterado, hepatomegalia, sobre todo en presencia de cirrosis, manifestaciones extrahepáticas de daño hepático (DHC), atrofia testicular, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), pigmentación de la piel, cambios de porfiria cutánea tardía (PCT) o artritis, deben hacer sospechar HC.<sup>6</sup>

### Síntomas HC:

**Asintomático:** Fe sérico anormal en exámenes de rutina, perfil hepático alterado, Identificado por cribado familiar.

**Síntomas sistémicos:** Debilidad, fatiga, letargo, apatía, pérdida de peso.

**Relacionados con órganos:** Dolor abdominal (hepatomegalia), artralgias (artritis), diabetes (páncreas), amenorrea (cirrosis), pérdida de la libido, impotencia sexual (pituitaria, cirrosis), insuficiencia cardíaca congestiva (corazón) y arritmias (corazón).

Signos HC:

**Asintomático:** Sin hallazgos físicos o se puede encontrar hepatomegalia.

**Síntomático:** *Hígado:* Hepatomegalia, estigmas cutáneos de DHC, esplenomegalia, insuficiencia hepática. *Articulaciones:* Artritis,

condrocalcinosis, *Corazón:* Miocardiopatía dilatada, ICC. *Piel:* Aumento de la pigmentación, porfiria cutánea tardía. *Endocrino:* Atrofia testicular, hipogonadismo e hipotiroidismo.

### Diagnóstico

Las concentraciones de ferritina sérica elevadas raramente son debido a ferremia elevada, debido a que este es un parámetro inflamatorio poco específico.<sup>5</sup> Ante un panel de hierro alterado con ferremia aumentada se debe descartar el consumo de alcohol, procesos inflamatorios, necrosis celular, hepatitis viral crónica, porfiria cutánea y síndrome metabólico antes de continuar con el estudio de hemocromatosis (HC).<sup>7</sup>

En pacientes con saturación de transferrina elevada (>45% en mujeres y > 50% en hombres), el panel genético es la primera indicación actualmente.<sup>4</sup> La biopsia de hígado, considerada antiguamente como Gold Standard para el diagnóstico de HC, ha sido reemplazada por la genotipificación HFE en el diagnóstico de HC, pero aún es un examen de importancia en pacientes con alto riesgo de fibrosis hepática.<sup>6</sup> Se debe solicitar biopsia hepática en pacientes con presencia de hepatomegalia, enzimas hepáticas elevadas y ferritina sérica >1000 µg/L, para realizar etapificación de la fibrosis.<sup>5</sup>

Las mutaciones en el gen HFE son la causa más frecuente de HCH, las mutaciones más frecuentes son C282Y/C282Y y C282Y/H63D. En caso de que el panel muestre heterogeneidad o mutaciones distintas con presencia de ferritina alta y saturación de hierro elevado se sugiere complementar el estudio solicitando una resonancia nuclear magnética (RNM). La RNM con sobrecarga hepática de hierro mostrará tiempos de relajación disminuidos en T2 (<18ms) como indicador de concentraciones elevadas de hierro hepático (>32 µmol/g), si se encuentra sobrecarga de hierro hepático en ausencia de sobrecarga es-

plénica se realizará el diagnóstico de HC no HFE.<sup>5</sup>

## Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de HC, se debe dar curso a su tratamiento y dentro de las opciones se encuentran:

### *Flebotomía*

La flebotomía terapéutica es el pilar del tratamiento en los pacientes con HC que presentan sobrecarga de hierro, siempre y cuando no estén cursando con una anemia grave. El objetivo es llevar rápidamente los niveles de Fe sérico a la normalidad mediante la extracción semanal de una unidad de sangre (400 a 500 mL), la que contiene 200 a 250 mg de Fe.<sup>8</sup> Cada flebotomía debe ir precedida de la medición del Hto o Hb, llevando un control estricto, todo esto con el fin de evitar que estos parámetros se reduzcan a <80% del valor inicial.

La flebotomía se puede detener en el punto en el que se agotan las reservas de Fe. Luego, se debe ir reevaluando si se requerirá una flebotomía de mantenimiento, cuya frecuencia varía entre pacientes, dependiendo directamente de la tasa de acumulación de hierro que presenten.

### *Quelantes de Fe Orales*

En el caso de pacientes que no cumplan con la flebotomía, o que presenten trastornos hematológicos, como una talasemia, y por ende presenten una Hb basal baja, podrían beneficiarse por quelantes de hierro orales como el Deferasirox.

El Deferasirox es un ligando tridentado que se une al hierro con una alta afinidad, promueve la excreción de Fe, principalmente por las heces.<sup>9</sup> Sin embargo, este fármaco no está exento de efectos secundarios, causando en algunos pacientes problemas gastrointestinales, daño renal e incluso toxicidad hepática, por lo que se debe valorar los riesgos/beneficios de este tratamiento.

### *Eritroaféresis (EA)*

La eritroaféresis es un método mediante el cual los glóbulos rojos se eliminan de forma selectiva, de manera isovolémica, quitando el exceso de Fe, sin pérdida de plasma ni plaquetas. Comúnmente no se realiza en pacientes con HC.<sup>8</sup> Sin embargo, un estudio realizado el 2006 comparó la eficacia de la EA con respecto a la flebotomía en pacientes con sobrecarga de Fe portadores de la mutación del gen HFE. En cada EA se redujo 23 gr/l de la Hb y de 55 µg/l de la ferritina, frente a los 17 µg/l de la flebotomía. Además, en el 80% de los pacientes tratados con EA, las pruebas hepáticas se normalizaron, no así en los tratados mediante flebotomía.<sup>10</sup>

Se requieren de más estudios comparativos aleatorizados para considerarla una opción terapéutica de elección.

### *Trasplante hepático*

Los pacientes que presenten cirrosis asociada con HC pueden someterse a un trasplante de hígado, si es que está indicado.<sup>8</sup> Sin embargo, estudios previos han sugerido que los pacientes con sobrecarga hepática de Fe tienen un mal pronóstico después del trasplante de hígado.<sup>11</sup> Además, los datos son algo confusos con respecto a si la sobrecarga de Fe asociada pudiese reaparecer en el hígado trasplantado.<sup>8</sup>

## Conclusiones

La HC es una enfermedad poco prevalente en la actualidad y más aún en el continente americano. Como podemos observar la paciente del caso clínico no presenta ningún factor de riesgo para el desarrollo de la patología, por otro lado destaca la presencia de numerosos signos y síntomas específicos del cuadro como lo son el compromiso del estado general, ictericia y coluria. A pesar de la escasa literatura, y realizando un diagnóstico de exclusión posterior a varios estudios primarios, se logra comprobar que es propio de un cuadro

secundario de HC. Considerando los escasos recursos que entrega el sistema público, se ve imposibilitado continuar con los estudios, junto con las limitadas opciones terapéuticas, es que se lleva a cabo el manejo sintomático del cuadro.

Considerando estos elementos se vuelve necesario e indispensable fomentar el estudio de esta patología considerando que la paciente no ha logrado la remisión de la dolencia.

## Referencias

1. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. (2010, julio). *Journal of Hepatology*, 53(1), 3-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001>.
2. Fleming, R. E. & Ponka, P. (2012, 26 enero). Iron Overload in Human Disease. *New England Journal of Medicine*, 366(4), 348-359. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004967>.
3. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):328-43. doi: 10.1002/hep.24330. PMID: 21452290; PMCID: PMC3149125.
4. Shmuel Golfeyz, Sara Lewis & Ilan S Weisberg (2018): Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation and management of hepatic iron overload with a focus on MRI, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, DOI: 10.1080/17474124.2018.1496016.
5. Zoller, H. & Henninger, B. (2016). Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Hemochromatosis. *Digestive Diseases*, 34(4), 364-373. <https://doi.org/10.1159/000444549>.
6. Bacon, B. R., Adams, P. C., Kowdley, K. V., Powell, L. W. & Tavill, A. S. (2011, 24 junio). Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54(1), 328-343. <https://doi.org/10.1002/hep.24330>.
7. Fleming, R. E. & Ponka, P. (2012, 26 enero). Iron Overload in Human Disease. *New England Journal of Medicine*, 366(4), 348-359. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004967>.
8. Bruce R Bacon, MD, Pradyumna Phatak, MD. Management and prognosis of hereditary hemochromatosis. In: UpToDate, Jennifer S Tirnauer, MD (Ed). UpToDate, Waltham, MA.
9. Deferasirox. (2022, 12 mayo). <https://www.vademecum.es/principios-activos-deferasirox-v03ac03>. Recuperado 5 de octubre de 2022, de <https://www.vademecum.es/principios-activos-deferasirox-v03ac03>.
10. Fernández-Mosteirín, N., Salvador-Osuna, C., Antonio García-Erce, J., Orna, E., Pérez-Lungmus, G. & Giralt, M. (2006, septiembre). Comparación de la flebotomía con eritrocitaféresis en la sobrecarga de hierro en portadores de mutaciones del gen HFE. *Medicina Clínica*, 127(11), 409-412. <https://doi.org/10.1157/13092766>.
11. Kowdley, K, Brandhagen, D, Gish, R, Bass, N, Weinstein, J, Schilsky, M, Fontana, R, McCashland, T Cotler, S & Bacon, B. 2005, Agosto. Survival After Liver Transplantation in Patients With Hepatic Iron Overload: The National Hemochromatosis Transplant Registry. *Gastroenterology*, 129(2), 494-503. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.004>.

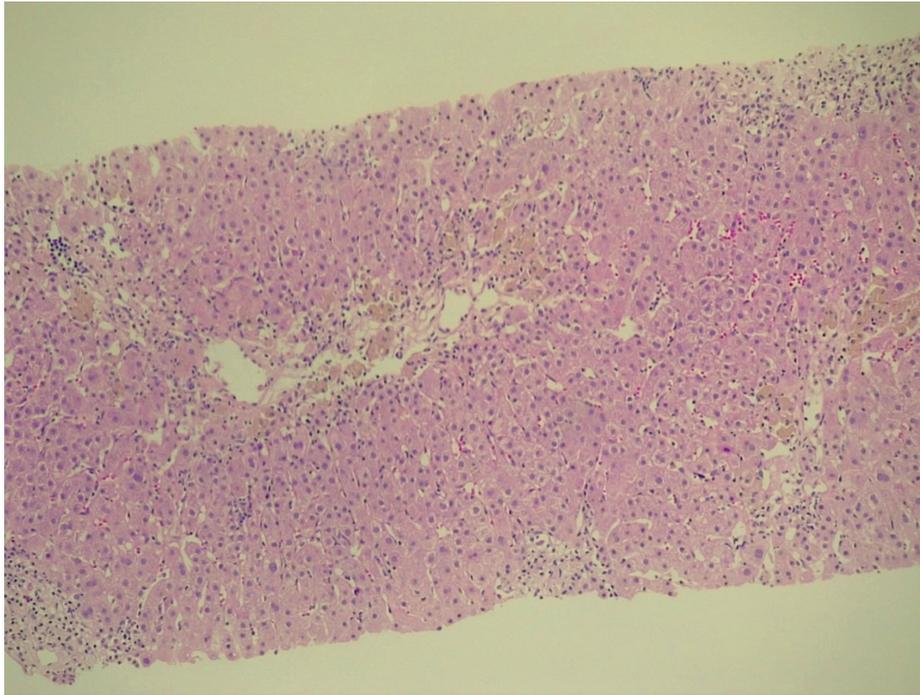


Figura 1: Fragmento cilíndrico de tejido hepático donde se observa en el centro la vena hepática y los sinusoides. Se aprecian áreas de pigmento de hemosiderina (color tipo ámbar/café) en una tinción HE a 40X

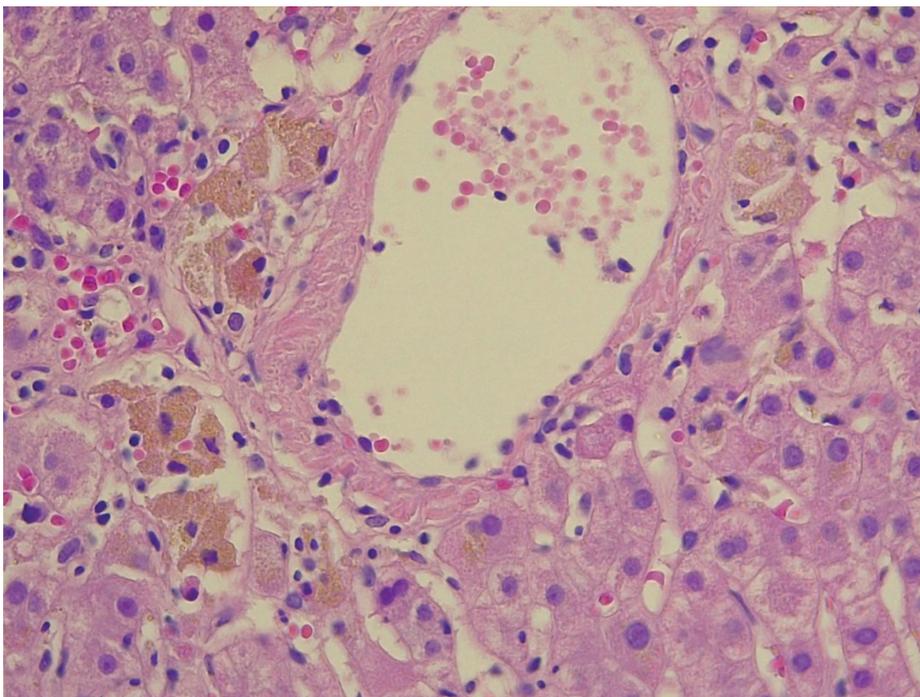


Figura 2: Corresponde a un aumento a 400X de la Fig.1