

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 64

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2001

Artículo:

Hemocromatosis.

Revisión de la literatura y presentación
de un caso ilustrativo

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com



Hemocromatosis.

Revisión de la literatura y presentación de un caso ilustrativo

Ma. Guadalupe León-González,* Tomás Zárate-Sánchez,*

Samuel Vargas-Trujillo,** Elvira Aguilar Martínez,* Alejandrina Martínez-Bistrain,***

Carolina Palacios-López,*** Mario Gutiérrez-Romero*

RESUMEN

Se revisan los conceptos de hemocromatosis, sus causas, frecuencia y tratamientos. Se presenta un caso que inicialmente se prestó a discusión si se trataba de una hemocromatosis primaria no HFE, que finalmente se consideró secundaria a una hepatitis viral C crónica con datos de cirrosis. Se hacen las consideraciones, de lo raro que es en nuestro medio esta patología, aun las formas secundarias, no así en los países sajones y europeos en donde la hemocromatosis primaria HFE se considera el trastorno genético más frecuente en la raza blanca (7%) con una prevalencia de 1 en 300.

Palabras clave: Hemocromatosis, hemosiderosis, sobrecarga de hierro, cirrosis bronceada.

ABSTRACT

The hemochromatosis concepts are reviewed their causes, frequency and processing. A case appears that initially quick to discussion if it were a primary hemochromatosis non HFE and that finally was secondary to chronic a viral hepatitis C with cirrhosis data. The considerations that in our means are a rare pathology, even the secondary forms, not thus in Saxon and European countries, in where become the primary hemochromatosis HFE it's consider the genetic upheaval in the more frequent white race (7%) with one prevalence of 1 in 300.

Key words: Hemochromatosis, hemosiderosis, iron overload, bronze cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis es un trastorno de la acumulación progresiva de hierro, que lleva a una hemosiderosis o sobrecarga de hierro y que, de no recibir tratamiento, puede ocasionar daño tisular conocido como hemocromatosis. Las alteraciones patológicas que comúnmente produce son: cirrosis hepática, artritis, diabetes mellitus, pigmentación bronceada de la piel, hipogonadismo e insuficiencia cardíaca miocardiopática, debidos a los depósitos de hierro en estos órganos; también se han observado con mayor frecuencia casos de carcinoma hepatocelular. Estos

pacientes absorben y almacenan mayores cantidades de hierro que los individuos normales en forma de ferritina y hemosiderina, compuestos no tóxicos; sin embargo, cuando reacciona con peróxido de hidrógeno, puede generar altas cantidades de radicales hidroxilo, que es el causante del daño al hígado y a otros órganos.¹⁻⁴

El primer caso de hemocromatosis fue reportado por Trousseau en 1865 y en 1889 Von Recklinghausen fue el primero en utilizar el término "hemocromatosis". En 1935, Sheldon describe con detalle un fenotipo de la hemocromatosis primaria idiopática. A mediados de los 70 Simon y colaboradores reconocen la asociación de antígenos específicos HLA de la hemocromatosis primaria,⁵⁻⁸ el 75% presenta el HLA-A3, pero también se ven con frecuencia los HLA-B7 y HLA-B14, se considera el desorden gené-

* Servicio de Hematología, Hospital General de México (HGM), OD.

** Servicio de Banco de Sangre, HGM.

*** Servicio de Dermatología, HGM.

tico con rasgo autosómico recesivo más común entre la gente de raza blanca, con frecuencia de 7% y una prevalencia estimada de 1 en 300. El gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, se conoce como gen HFE en donde existe una mutación de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y) en el 90% de los pacientes y una segunda mutación de histidina por ácido aspártico en la posición 63 (H63D). Sólo C282Y homocigotos y posiblemente C282Y/H63D pueden aumentar el riesgo para sobrecarga de hierro.⁹⁻¹⁴

También existe la forma secundaria de sobrecarga de hierro causada por otras patologías, tales como la talasemia mayor, la anemia sideroblástica, las anemias hemolíticas, la porfiria cutánea tardía en donde la sobreproducción de hierro secundaria puede ser la causa y difícilmente la acumulación del hierro llega a la hemocromatosis.¹⁵ En las enfermedades hepáticas crónicas como la hepatitis alcohólica y la viral existen sobrecargas de hierro, pero habitualmente se circunscribe a este órgano. Otras causas son el uso crónico de transfusiones sanguíneas o la aplicación en exceso de hierro parenteral, o ambas (*Cuadro I*).

Aunque la etiología es diferente, todas las formas de hemocromatosis se caracterizan por la acumulación excesiva de hierro en casi todo el organismo.

Los datos clínicos más comunes al momento del diagnóstico son: mareo, artralgias, impotencia o

pérdida de la libido, hiperpigmentación dérmica, hepatomegalia, artritis, menos comunes son datos de cirrosis hepática, diabetes mellitus y más raro aún cardiomiopatía.¹⁶⁻¹⁸ En el laboratorio, el hierro sérico está elevado con índice de saturación de la transferrina a más de 60% en el hombre y de 50% en la mujer, lo cual es altamente específico para el diagnóstico de hemocromatosis en individuos asintomáticos. Los niveles de ferritina en suero se encuentran también elevados.

Para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia de alguno de los tejidos afectados en donde se hace la tinción de Perls para demostrar los depósitos de hemosiderina (piel, hígado). Cuando se sospecha hemosiderosis primaria es necesario demostrar el gen HFE buscando en el examen de ADN por PCR las mutaciones C282Y o H63D.^{6,19} Como tratamiento se recomienda las flebotomías repetidas para tratar de disminuir los niveles de hierro lo más rápido posible. Otros son los quelantes del hierro como la desferroxamina que van eliminando el hierro más lentamente, en infusión o subcutánea incrementa la eliminación urinaria de hierro, la mayor eficacia del goteo continuo es la exposición constante de los depósitos "lábil" al quelante. La relación entre la excreción de hierro y el fármaco suministrado es lineal hasta una dosis de 1.5 a 2 g/24 horas. Con este esquema es posible movilizar y excretar hasta 10 g por año.^{2,20-23}

Cuadro I. Clasificación de sobrecarga de hierro.

Hemocromatosis familiar o hereditaria

- Hemocromatosis hereditaria.
 - a) C282Y homocigoto.
 - b) C282Y, H63D heterocigoto.
- Hemocromatosis no HFE.
- Hemocromatosis juvenil.
- Sobrecarga de hierro neonatal.
- Hemocromatosis autosómica dominante (Islas Solomon).

Sobrecarga de hierro adquirida

- Talasemia mayor.
- Anemia sideroblástica.
- Anemia hemolítica crónica.
- Porphiria cutánea tardía.
- Sobrecarga de hierro (medicinal o transfusiones).
- Enfermedad hepática crónica:
 - a) Hepatitis C.
 - b) Hepatopatía alcohólica.
 - c) Esteatohepatitis no alcohólica.

Modificada de: Olynyk JK, *Liver* 1999; 19: 73-80(28).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 59 años de edad, mestizo, originario de la ciudad de México, sin antecedentes familiares de la enfermedad, niega consanguinidad, tabaquismo positivo, etilismo ocasional, transfusiones negadas. Inició 24 años antes con hiperpigmentación cobriza en piel de cara y mucosa oral, generalizándose posteriormente (*Figura 1*). Recibió múltiples tratamientos y bloqueadores solares. Fue visto en el Servicio de Endocrinología donde se descartó enfermedad de Addison en septiembre de 1999 y lo refirió al Servicio de Hematología. El 20 de diciembre de 1999, los exámenes iniciales: hemoglobina 16.8 g/dL, hematocrito 47%, volumen globular medio (VGM) 101 fL, HCM 35 pg, CMHbG 35 g/dL, leucocitos 7,6 x 10⁹/L, neutrófilos 45%, linfocitos 41%, monocitos 8%, eosinófilos 4%, plaquetas 117 x 10⁹/L, hierro sérico 195 µg/dL (60-180), capacidad de fijación libre de la transferrina 63 µg/dL (150-300), capacidad total de fijación 258 µg/dL (250-450), índice de



Figura 1. Hiperpigmentación generalizada.

saturación de transferrina 76% (20-60), ferritina sérica 2,300 ng/mL (< 400 en hombres y < 200 en mujeres). Genética: En cultivo de linfocitos de médula ósea se encontró un cariotipo de 46 XY, en el estudio del ADN por PCR no se encontraron las mutaciones C282Y, ni la H63D del gen HFE. El aspirado de médula ósea se informó como normal y la tinción para hemosiderina intracelular y extracelular normal. Hemosiderina en orina positiva ++. La tomografía axial computarizada de abdomen mostró enfermedad hepática difusa. Las pruebas de función hepática: Con bilirrubina indirecta 0.6 mg/dL, bilirrubina directa 0.3 mg/dL, proteínas totales 7.7 g/dL, albúmina 2.9 g/dL, transaminasa glutámico oxalacética 143 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica 11 UI/L, fosfatasa alcalina 212 UI/L, deshidrogenasa láctica 152 UI/L, gamma glutamil transpeptidasa 164 UI/L. La química sanguínea: Glucosa 95 mg/dL, nitrógeno ureico 12.6 mg/dL,

urea 26 mg/dL, creatinina 0.9 mg/dL y ácido úrico 4 mg/dL. La biopsia hepática compatible con cirrosis hepática macro y micronodular y moderada hemocromatosis; en la biopsia de piel se observó hiperpigmentación de la capa basal, pero la tinción de Perls fue negativa. El perfil serológico para hepatitis C positivo, el resto para hepatitis B, SIDA y Brucella negativos; este hallazgo nos llamó la atención ya que no tenía factores de riesgo para el contagio. Inició tratamiento en agosto del 2000 con flebotomías de 500 mL dos veces a la semana en total nueve ocasiones y posteriormente cada 15 días. En octubre inicia con desferroxamina 500 mg por vía intravenosa durante tres días. El paciente evolucionó satisfactoriamente, refiriendo despigmentación de la piel, sobre todo en cara y manos en más de un 25%.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un varón, mestizo en la sexta década de la vida que por las características clínicas de piel cobriza de 24 años de evolución, hierro sérico elevado, índice de saturación de la transferrina de 76%, daño hepático con depósitos de hemosiderina y buena respuesta al tratamiento, cumple con los criterios de sobrecarga de hierro.

Inicialmente se planteó como una hemocromatosis primaria por lo que se realizó la búsqueda del gen HFE con sus variantes C282Y y H63D, los cuales resultaron negativos; se buscaron otras causas, descartándose anemia sideroblástica, ya que el aspirado de médula ósea se informó normal. Por la falta de anemia hemolítica se descartó talasemia, tampoco hubo datos para pensar en porfiria cutánea tardía, entidades que pudieran cursar con hemocromatosis primaria.

Los hallazgos fortuitos de serología positiva para hepatitis C, situación no rara en nuestro medio y la biopsia hepática compatible con cirrosis hepática macro y micronodular hacen pensar que la asociación de estas patologías produjeron la hemocromatosis. Tratando de dilucidar si el daño hepático es por el proceso viral o por la hemocromatosis, la biopsia hepática sólo mostró moderada hemocromatosis, parecería ser que la hepatopatía viral no es la que ha desencadenado el trastorno metabólico de acumulación de hierro. Ahora bien, es muy raro que la cirrosis por hepatitis viral haga sobrecarga de hierro, ya diversos autores han comentado que debe existir otro factor local que desencadene la sobrecarga de hierro en el hígado y hace que se

respeten otros tejidos.¹⁵ Llama la atención que en un individuo que llevaba 24 años manifestando datos clínicos de hemocromatosis, la cual obviamente se había generado bastantes años atrás, la hepatitis viral y/o la cirrosis hepática no fueron más aparatosas, por lo que la asociación con una hemocromatosis primaria no HFE pudiera explicar esta larga evolución, desafortunadamente aún no hay métodos accesibles para demostrar la hemocromatosis no HFE, la cual se hace al descartar otras patologías (Figura 2). Un hecho importante es la excelente respuesta al tratamiento con flebotomías y quelantes de hierro como la desferroxicina.

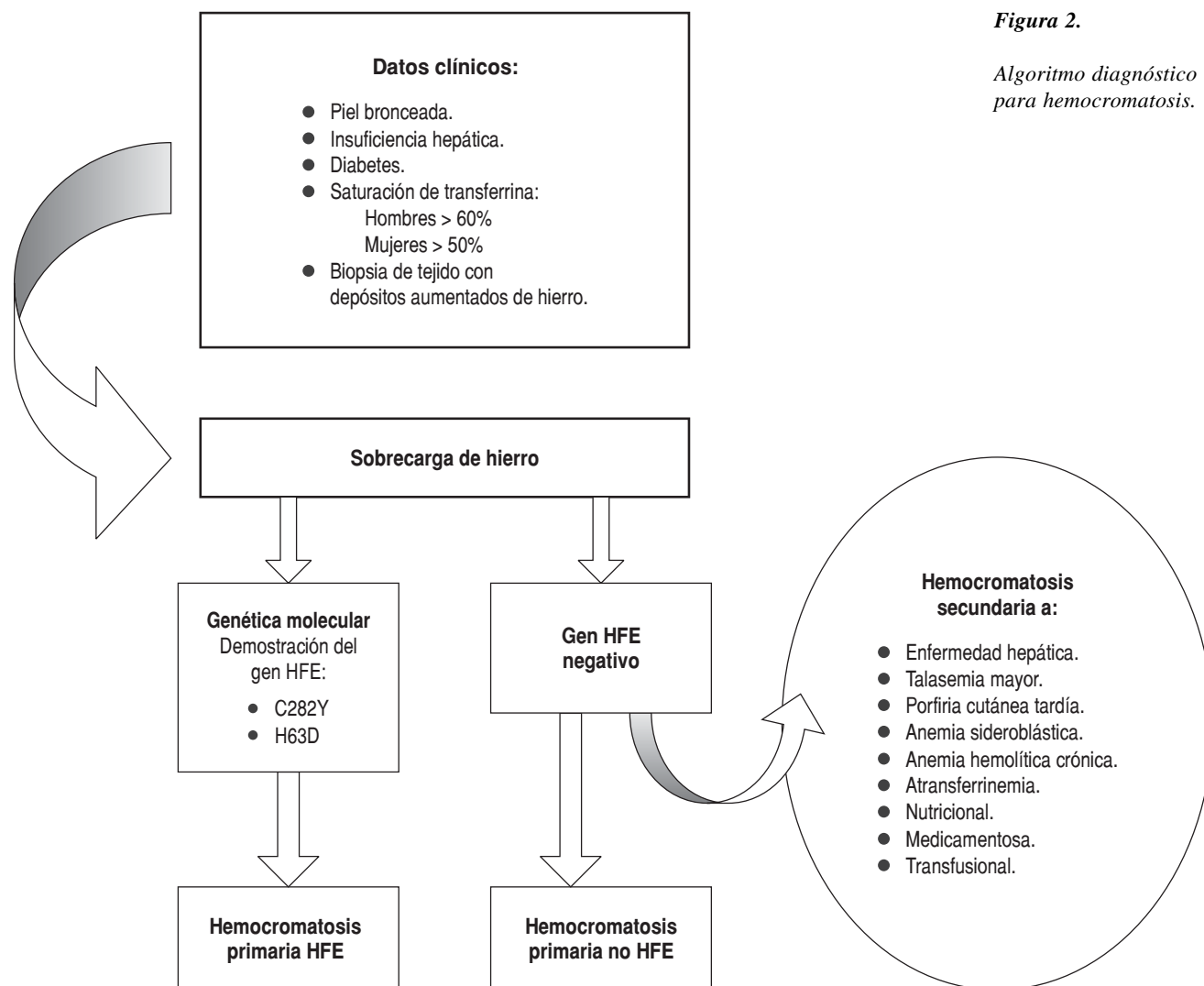
En relación al caso que presentamos, investigamos en nuestro medio la frecuencia de hemocromatosis primaria o secundaria y pudimos obtener la si-

guiente información: en nuestro servicio en los últimos 30 años hemos visto dos casos secundarios a transfusiones repetidas.²⁴ En el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital en los casos de autopsia en un lapso similar no han encontrado casos de hemocromatosis y sólo han informado de un caso vivo que se acompañó de diabetes mellitus.²⁵ En pediatría encontramos la información de tres casos de hemocromatosis neonatal en 210 autopsias de recién nacidos.²⁶

Presentamos este caso representativo de nuestra población mestiza en donde muy ocasionalmente se presenta la sobrecarga de hierro, incluyendo las formas secundarias comparado con lo informado en la literatura como el desorden genético más común entre la raza blanca.²⁷

Figura 2.

Algoritmo diagnóstico para hemocromatosis.



BIBLIOGRAFÍA

1. Adams PC, Valberg LS. Evolving expression of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 47-54.
2. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Stromeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119.
3. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms and age in 410 patients with hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 25: 162-166.
4. Burke W, Thomas E, Khoury MJ. Hereditary hemochromatosis, gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998; 280: 172-178.
5. Von Recklinghausen FD. *Über haemochromatosis*. Heidelberg: Taggeblatt (62) Versammlung Dtsch Naturforsch Ärzte; 1889: 324-325.
6. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 925-931.
7. Sheldon JH. *Haemochromatosis*. London: Oxford Univ Pr, 1935.
8. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. *Gut* 1976; 2: 332-334.
9. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, Pyper WR, Webb SI, Powell LW, Morris CP et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996; 14: 251-252.
10. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, Girelli D et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian Hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 828-832.
11. Shaheen NJ, Bacon BR, Grimm IS. Clinical characteristic of hereditary hemochromatosis patients who lack the C282Y mutation. *Hepatology* 1998; 28: 526-529.
12. Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE et al. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2492-2497.
13. Beutler E, Gelbart T, West C et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cell Mol Dis* 1996; 22: 187-914.
14. Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A et al. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta-2 microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem* 1997; 272: 14025-14028.
15. Powell LW, Jazwinska E, Halliday JW. Primary iron overload. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds). *Iron metabolism in health and disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 227-70.
16. Crawford DH, Jazwinska EC, Cullen LM, Powell LM. Expression of HLA-linked hemochromatosis subjects homozygous or heterozygous for the C282Y mutation. *Gastroenterology* 1998; 114: 1003-1008.
17. Brittenham GM, Franks AL, Rickles FR. Research priorities in hereditary hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 993-996.
18. Himmelfmann A, Fehr J. Cloning of the hereditary hemochromatosis gene: Implications for pathogenesis, diagnosis, and screening. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 229-236.
19. Looker AC, Johnson CL. Prevalence of elevated serum transferrin saturation in adults in the United States. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129: 940-945.
20. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in non cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256-1262.
21. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 368-372.
22. Press RD. Hereditary hemochromatosis: Impact of molecular and iron-based testing on the diagnosis, treatment, and prevention of a common, chronic disease. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1053-1059.
23. Heishko C, Weatherall DJ. Iron-chelating therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1988; 26: 303-304.
24. Gutiérrez RM, Vargas TS. Comunicación personal.
25. Valdez E, Chávez LG. Diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea generalizada. *Rev Fac Med UNAM* 1999; 42: 244-249.
26. Rodríguez A, García GR, Siorda GA, Fernan F, Cantú MA, Tejeda S. Hemocromatosis neonatal. Informe de 3 casos de autopsias. *Rev Inv Clin Mex* 1999; 51: 81-87.
27. Seamark C, Hutchinson M. Should asymptomatic haemochromatosis be treated? *BMJ* 2000; 320: 1314-7.
28. Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis: diagnosis and management in the gene era. *Liver* 1999; 19: 73-80.

Dirección para correspondencia:

Dr. Mario Gutiérrez Romero
Hospital General de México
Servicio de Hematología
Dr. Balmis No. 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel. 55 88 01 00 ext. 1112 y 1163.
Fax: 57 61 62 10.
E-mail: mgutierrezr 2000@ yahoo.

