



## Hemocromatosis hereditaria: informe de un caso y breve revisión de la bibliografía

Guillermo J. Ruiz Delgado,\* Danitza Fernández Lara,\*\* Sergio Herrero Herrera,\* Leonardo Mancillas Adame,\* Eucario León Rodríguez,\* Carmen Zavala García\*

### RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria es la enfermedad genética más común, ya que tiene prevalencia de 1/200 y frecuencia de 1/8 en los caucásicos. Consiste en la absorción y el almacenamiento excesivo de hierro en los tejidos, con insuficiencia orgánica subsecuente, lo que causa altos índices de morbilidad y mortalidad si no se trata de forma adecuada. Por desgracia, en la mayor parte de los casos, el diagnóstico se realiza demasiado tarde, cuando hay daño irreversible. En este artículo se presenta el caso de un paciente con hemocromatosis y se describen los hallazgos clínicos que hicieron sospechar el padecimiento.

**Palabras clave:** hemocromatosis hereditaria, enfermedad genética, hierro.

### ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis is the most common genetic disorder, with prevalence of 1/200 and frequency of 1/8 in Caucasians. This disorder involves excessive iron absorption and storage in the organs with a subsequent organic failure that leads to high morbidity and mortality rates if it is untreated. Most of the cases remained undiagnosed until there is an irreversible damage. In this article we describe the case of a patient with hemochromatosis and his clinical findings.

**Key words:** hereditary hemochromatosis, genetic disorder, iron.

**L**a hemocromatosis hereditaria es una alteración del metabolismo del hierro muy frecuente en los individuos de origen caucásico (uno de cada 200 a 300); en México se manifiesta con la misma frecuencia. El principal defecto que distingue a la enfermedad ocasiona aumento de la absorción intestinal de hierro, lo que causa su acumulación gradual en el hígado, el páncreas, el corazón, la hipófisis, las articulaciones y otros órganos. Esta acumulación causa afectación tisular y, algunas veces, insuficiencia orgánica, quizá como resultado del daño lisosómico y de la liberación subsecuente de enzimas lisosómicas. En el caso específico del hígado, el daño

origina fibrosis periportal y, en ocasiones, cirrosis e insuficiencia hepatocelular. En este artículo se presenta un caso de hemocromatosis, probablemente hereditaria.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 34 años de edad, con antecedente heredofamiliar de abuelo paterno diabético fallecido por hepatopatía no especificada y hermano de 37 años con intolerancia a los carbohidratos y artropatía. Desde los 32 años de edad el paciente padece diabetes mellitus tipo 2, con pobre control glucémico. El padecimiento inició dos semanas previas a su ingreso, con hipostenia, hipodinamia, alteración del ciclo sueño/vigilia y mareo; siete días después se agregó dolor abdominal súbito, de localización epigástrica y de tipo ardoroso. Dos días previos a su ingreso reapareció el dolor abdominal, sin relación con la ingestión de alimentos. El día de su ingreso volvió a manifestar dolor generalizado a todo el abdomen, 9/10, sin

\* Fundación Clínica Médica Sur.

\*\* Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz Delgado. Departamento de Medicina Interna, Hospital Médica Sur. Puente de Piedra 150, Col. Tlalpan, CP 14000, México, DF. E-mail: ruizdelgadogj@hotmail.com  
Recibido: diciembre, 2004. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

irradiaciones y acompañado de náusea y vómito. Asimismo, refirió polidipsia, poliuria y aumento de la astenia y adinamia. A la exploración física se encontró un hombre de edad aparentemente igual a la cronológica, tez morena, con hiperpigmentación generalizada, íntegro, bien orientado, cooperador. En la cara se apreciaron ojos poco hundidos, mucosas secas y lengua saburral; en el abdomen, peristalsis disminuida, ligera distensión y dolor a la palpación media y profunda en el marco cólico y epigástrico; no se palparon tumoraciones ni visceromegalias y se observó distribución ginecoide del vello corporal. Los estudios de laboratorio revelaron: trombocitopenia de  $81 \times 10^9/L$ , hiperglucemia de 450 mg/dL, hipertransaminasemia, hiperproteinemia con hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia, hiperferremia de 185 ng/dL, con 95% de saturación de transferrina e hiperferritinemia de 2,315 ng/mL. Mediante la reacción en cadena de la polimerasa se realizaron estudios para investigar las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE, las cuales no se encontraron. Se le dio tratamiento con flebotomías.

## DISCUSIÓN

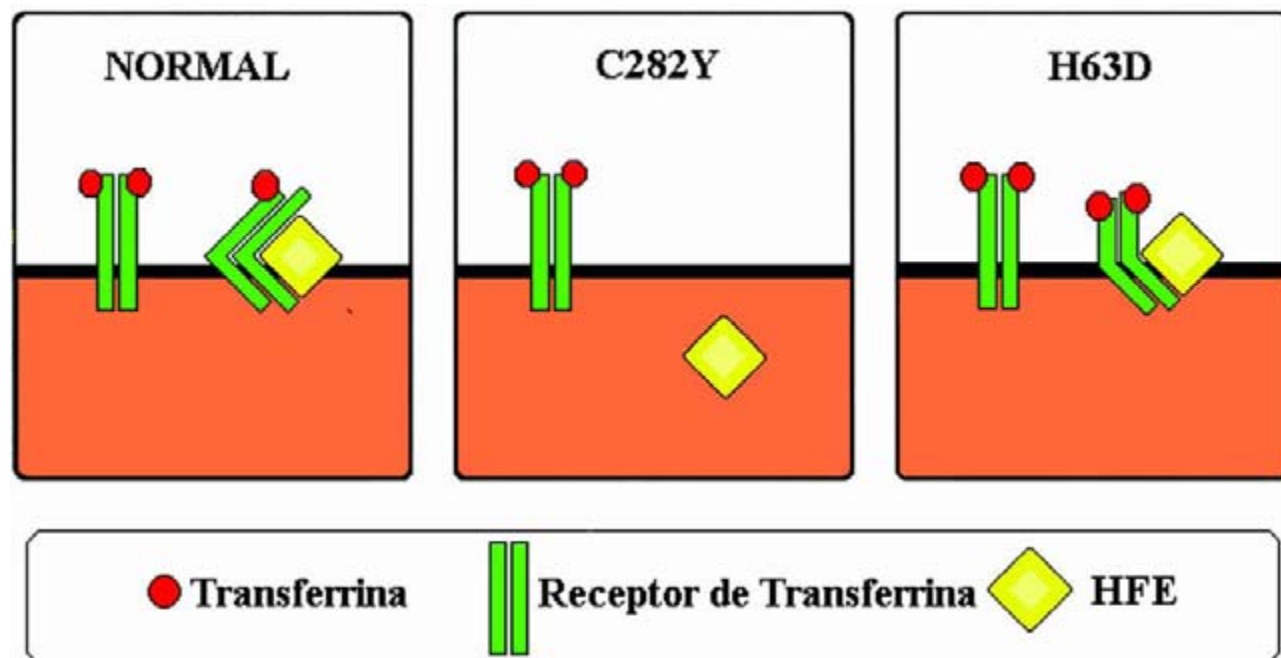
El paciente tiene, además de sobrecarga clara de hierro, antecedentes de insuficiencia hepática y diabetes. La historia familiar de diabetes y hepatopatía en el abuelo paterno, además de diabetes tipo 1 y artropatía en un hermano joven, sugiere distribución familiar del padecimiento. El no haber encontrado las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE no descarta la enfermedad, ya que en la República Mexicana sólo 50% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria tienen estas mutaciones. Esto sugiere la posibilidad de que en México existan otras mutaciones asociadas con las formas hereditarias del padecimiento.<sup>1</sup> La edad de manifestación, tanto de la diabetes como de la insuficiencia hepatocelular, sugiere también que se trata de un padecimiento congénito.

La hemocromatosis hereditaria es la enfermedad genética más común y en 1865 se describió por primera vez como una triada clínica clásica: glucosuria, cirrosis e hiperpigmentación de la piel,<sup>2</sup> con prevalencia de 1/200 y frecuencia de 1/8 en los caucásicos. Consiste en la absorción y almacenamiento excesivo

de hierro en los tejidos, lo cual causa altos índices de morbilidad y mortalidad si no se trata de forma adecuada y oportuna.<sup>3</sup> Este padecimiento lleva a la acumulación gradual de hierro, debido a que con los años su concentración sobrepasa la capacidad de unión con la transferrina, almacenándose en el hígado, el páncreas, el corazón, la hipófisis y otros órganos, puesto que no puede excretarse.<sup>2</sup> La afectación tisular y, algunas veces, la insuficiencia orgánica son causadas por la acumulación de hierro, quizá por el daño lisosomal y la liberación subsecuente de enzimas lisosomales. En el caso específico del hígado, el daño origina fibrosis periportal y, en ocasiones, cirrosis e insuficiencia hepatocelular.<sup>4</sup>

En el periodo de 1970-1980 se reconoció su carácter autosómico recesivo ligado a la porción 6q22.1 del brazo corto del cromosoma 6 y en 1996 se identificó que el gen HFE de la hemocromatosis<sup>5</sup> tenía asociación con algunos antígenos del sistema HLA, en especial con HLA-3, en el cromosoma 6.<sup>6</sup> Sólo los sujetos homocigotos para el gen anormal de la sobrecarga de hierro manifiestan la enfermedad sintomática. Se han identificado dos mutaciones en el gen HFE (C282Y y H63D), cuya frecuencia en la población general mexicana es de 2.0 y 12%,<sup>1</sup> con frecuencia de los alelos de 0.013 ( $\pm 0.2\%$ ) y 0.062 ( $\pm 0.9\%$ ), respectivamente.<sup>7</sup> En este caso la identificación del gen fue negativa. La figura 1 muestra un esquema del receptor de transferrina y su interacción con la proteína HFE. El típico paciente caucásico con hemocromatosis tiene dos alelos de la mutación C282Y del gen HFE (C282Y heterocigoto), aunque también puede manifestarse la mutación menor H63D sola. Los heterocigotos compuestos (C282Y/H63D) y los homocigotos H63D por lo general cuentan con pruebas de hierro normales, aunque se han descrito sobrecargas importantes de dicho elemento con estas mutaciones. La relación hombre:mujer es de 5:1; sin embargo, la incidencia del carácter homocigoto debe ser la misma en uno y otro sexo.<sup>8</sup>

Los síntomas iniciales son inespecíficos e incluyen fatiga, artralgias, disfunción eréctil e hiperpigmentación generalizada. Con el progreso de la enfermedad se desencadena la hepatomegalia, que da lugar a fibrosis hepática y posteriormente a cirrosis. Se ha descrito que 18.5% de los pacientes con hemocromatosis y cirrosis resultan con carcinoma hepatocelular.<sup>9</sup> El ries-



**Figura 1.** Esquema del receptor de transferrina y su interacción con la proteína HFE. Al haber las mutaciones H63D o C282Y del gen HFE, el receptor de transferrina no se regula y se acumula hierro en el interior de las células.

go de manifestar dicho carcinoma, bajo estas condiciones, es 200 veces mayor que en la población general. La artropatía que se padece es del tipo de la osteoartritis, en las articulaciones metacarpofalángicas. Los síntomas menos específicos, como dolor en la región lumbar y en las grandes articulaciones, son difíciles de interpretar por su alta incidencia en la población general. La condrocalcinosis en la rodilla es clave para el diagnóstico, aunque es una manifestación poco frecuente. Es común que la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus acompañen a la cirrosis de múltiples causas. Diversos estudios metabólicos sugieren que la resistencia a la insulina es el mecanismo patogénico más aceptado, en comparación con la destrucción de los islotes pancreáticos, en la evolución del metabolismo anormal de la glucosa en este padecimiento.<sup>10</sup>

El depósito de hierro en el miocardio ocasiona cardiomiopatía, que casi siempre es congestiva, pero también puede ser restrictiva o asociarse con pericarditis y arritmias; la mejor herramienta para cuantificar el daño es la ecocardiografía y la función ventricular puede mejorar significativamente con la depleción del hierro excedente. La hiperpigmentación generalizada de la piel es una manifestación tardía que no mejora

con la depleción del hierro. El síndrome clínico de diabetes bronceada es una manifestación rara de la enfermedad.<sup>11</sup> La disfunción eréctil es común en fases tardías y se relaciona con atrofia testicular. El tratamiento parenteral con testosterona es benéfico y disminuye la osteoporosis, sobre todo en las mujeres posmenopáusicas.

Los pacientes con hemocromatosis hereditaria son más susceptibles que la población en general para desencadenar infecciones por patógenos, como: *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Rhizopus arrhizus*.

El primer paso para el diagnóstico es la sospecha clínica del padecimiento y el segundo supone pruebas de laboratorio que demuestren alteraciones en el metabolismo del hierro; por último, deben identificarse las mutaciones y el gen causal.

Las siguientes características pueden sugerir hemocromatosis hereditaria:<sup>12</sup>

1) Individuos con porcentaje de saturación de transferrina anormal en varias ocasiones (superior al 60% en hombres y mujeres posmenopáusicas y mayor del 50% en mujeres premenopáusicas).

2) Parientes consanguíneos con hemocromatosis hereditaria.

3) Sujetos con artritis que semeje a la osteoartritis.

4) Crecimiento anormal del hígado o alteración en las pruebas de función hepática.

5) Individuos con antecedente familiar de diabetes mellitus.

6) Hiperpigmentación corporal diseminada.

7) Adultos jóvenes con insuficiencia cardíaca refractaria o arritmias refractarias.

8) Pacientes con hipogonadismo.

Las pruebas de laboratorio más útiles para diagnosticar la enfermedad son:

1) Saturación de transferrina sérica mayor de 60% (en 92% de los casos se ha demostrado que en más de dos ocasiones dicha saturación predice el estado homocigoto de la enfermedad).

2) Incremento de las concentraciones de ferritina sérica, que deben evaluarse en el contexto de la situación clínica, ya que pueden elevarse en procesos inflamatorios, enfermedad hepática y cáncer.

3) Identificación de las mutaciones H63D y C282Y, así como del gen HFE (en México 50% de los pacientes tienen alguna de estas mutaciones, por lo que su ausencia no debe excluir el diagnóstico, como en el caso que se informa).

4) La biopsia hepática con tinciones histoquímicas para hierro es útil para establecer el diagnóstico definitivo. En la fase terminal de la enfermedad sintomática, la concentración de hierro hepático es mayor de 1 gramo por ciento de peso seco y suele estar relacionada con cirrosis. La etapa precirrótica de la enfermedad se relaciona con menor grado de acumulación de hierro; sin embargo, aún se desconoce la concentración crítica de este elemento antes de que ocurra daño tisular.<sup>13</sup>

El tratamiento de la hemocromatosis no ha cambiado mucho desde 1950.<sup>2</sup> La flebotomía es un procedimiento inocuo, efectivo y barato; por lo tanto, se considera el tratamiento de elección. Cada 450 a 500 mL de sangre contienen 200 a 250 mg de hierro; la terapéutica ideal debe realizarse antes de la manifestación de los síntomas, cuando las concentraciones séricas de ferritina exceden 200 µg/L en mujeres no embarazadas o premenopáusicas y cuando son mayores de 300 µg/L en hombres y mujeres posmenopáusicas. La flebotomía típica se realiza con la extracción de una

unidad de sangre por semana, hasta que el paciente tenga anemia leve o moderada, para que el paciente no sufra los síntomas y se estimule, en consecuencia, la producción de eritrocitos; luego se continúa según las necesidades para mantener la ferritina sérica por debajo de 50 µg/L. En promedio, un hombre requiere tres a cuatro flebotomías por año y la mujer, una a dos. Cuando éstas se inician antes del daño terminal en los órganos, la esperanza y calidad de vida de los pacientes mejoran de manera significativa. Aunque la flebotomía se inicie de manera tardía, ésta puede disminuir el malestar general, reducir la hepatomegalia y proteger las articulaciones de la aparición de artritis; no obstante, una vez que se desencadenan las alteraciones endocrinas y la fibrosis hepática éstas casi siempre son irreversibles. El objetivo del tratamiento con flebotomías debe ser la estabilización del hematócrito cinco puntos por debajo de las concentraciones previas al procedimiento. Una vez que se demuestre la deficiencia de hierro, mediante concentraciones bajas de saturación de transferrina, los pacientes entran, entonces, a la fase de mantenimiento, en la que se realizan tres o cuatro flebotomías al año.<sup>13</sup>

También es prudente modificar la dieta, como limitar la ingestión de carnes rojas y alcohol y evitar los complementos con vitamina C, ya que esta última facilita la absorción de hierro.<sup>2</sup> El pronóstico de la hemocromatosis hereditaria ha mejorado significativamente desde que se usan las flebotomías, sobre todo en la fase precirrótica.

La hemocromatosis hereditaria es, hoy en día, una de las pocas enfermedades genéticas que pueden controlarse por completo con un tratamiento sencillo y muy barato, el cual evita muchas de sus complicaciones, siempre y cuando el diagnóstico sea oportuno. Por lo tanto, es fundamental sospechar el padecimiento.

## REFERENCIAS

1. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Gelbart T, et al. Analysis of HFE-codon 63/282 (H63D/C282Y) gene variants in Mexican mestizos. Blood donors and patients with hereditary hemochromatosis. Arch Med Res 2000;31:422-4.
2. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341(26):1986-95.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Abreu-Díaz G, Ruiz-Delgado GJ. Hemocromatosis hereditaria. Una visión práctica. Medicina

- Univ 2002;4:12-14.
4. Traducción por Ruiz Argüelles GJ. Hemocromatosis hereditaria (genética o idiopática). *Rev Invest Clin (Mex)* 1985;37:395-8.
  5. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
  6. Simon M, Le Mignon L, Fauchet R, et al. A study of 609 haplotypes marking for the hemochromatosis gene: (1) mapping of the gene near the HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and (2) hypothesis concerning the underlying cause of hemochromatosis-HLA association. *Am J Hum Genet* 1987;41:89-105.
  7. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, et al. Heterozygosity for the H63D mutation in the hereditary hemochromatosis (HFE) gene may lead into severe iron overload in  $\beta$ -thalassemia minor. Observations in thalassemic kindred. *Rev Invest Clin* 2001;53:117-20.
  8. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, et al. The relationship between iron overload, clinical symptoms and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997;25:162-6.
  9. Adams PC. Hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 1993;7:37-41.
  10. Hramiak I, Finegood D, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med* 1997;20:110-8.
  11. Stulberg DL. Common hyperpigmentation disorders in adults. Part I. Diagnostic approach café au lait macules, diffuse hyperpigmentation, sun exposure, and phototoxic reactions. *Am Fam Physician* 2003;68(10):1955-60.
  12. Adams PC. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:112-26.
  13. Nash S, Marconi S, Sikorska K, et al. Role of liver biopsy in the diagnosis of hepatic iron overload in the era of genetic testing. *Am J Clin Pathol* 2002;118(1):73-81.