

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad:
GASTROENTEROLOGÍA

Tema:
HEMOCROMATOSIS

Dra. Katherine González.



HEMOCROMATOSIS

Dra. Katherine González. Gastroenteróloga. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Podemos definir hemocromatosis como una enfermedad metabólica caracterizada principalmente por un trastorno en el metabolismo del hierro, que se traduce en el excesivo y progresivo depósito de éste en distintos parénquimas, tales como hígado, corazón, páncreas, riñón, gónadas e hipófisis. Se distinguen básicamente dos tipos de Hemocromatosis:

- A) Hemocromatosis hereditaria (HH): enfermedad autosómica recesiva asociada a la mutación del gen HFE en el cromosoma 6 (brazo corto). A este tipo nos referiremos en extenso más adelante
- B) Hemocromatosis secundaria: También llamada Hemosiderosis en donde se produce un exceso de hierro por distintos mecanismos. Entre estas distinguimos :
 - 1.-Anemia por eritropoyesis inefectiva: Ej.: Talasemia. Anemia sideroblástica
 - 2.-Enfermedades hepáticas: Ej: Esteatohepatitis no OH, hepatitis crónica por virus B y C, Cirrosis OH.
 - 3.-Debido a sobrecarga parenteral de hierro: Ej: Politransfusiones

En este capítulo nos referiremos a la Hemocromatosis Hereditaria (HH) que es una enfermedad autosómica recesiva en donde la mutación se produce en el gen HFE del cromosoma 6. En la mayoría de los casos estas mutaciones resultan del cambio de la tirosina por la cisteína en la posición 282 de la proteína HFE (C 282 Y). Los homocigotos para esta mutación se encuentran en 5 de cada 1000 descendientes del Norte de Europa. Estas personas están genéticamente predispuestas a cambios que finalmente llevarán a daño severo de varios órganos. Otras mutaciones menos frecuentes del gen HFE han sido descritas, por ejemplo la del H63D, entre otras. Sin embargo la verdadera importancia en estas mutaciones especialmente las heterocigotas es aún controversial.

En poblaciones originarias de América del Sur esta enfermedad es menos frecuente. En un estudio chileno realizado en el Hospital San Juan de Dios, la prevalencia en una población sana de la mutación homocigota C282Y fue de 1/6250 personas, muy inferior a la de otras poblaciones; por ejemplo en Australia la prevalencia en población general es de 1/ 250 personas.

Fisiopatología

La absorción intestinal del Hierro se encuentra aumentada 10-20 veces en la HH, respecto a la absorción normal de éste que es del orden de 1-3 mg/día.

Se describe una proteína codificada por el gen HFE que interactúa con el receptor de la transferrina de modo de facilitar la absorción de hierro al interior de la célula. Las mutaciones producidas en el gen HFE produce una inactivación funcional de esta proteína, provocando una menor expresión de la hepcidina, hormona que participa en la regulación del metabolismo del hierro, determinando una mayor absorción del hierro a nivel duodenal y por ende un aumento del hierro plasmático y posterior depósito de éste en los tejidos ya mencionados.

Diagnóstico

Los valores aumentados de saturación de transferrina son los cambios de laboratorio más precoces y reflejan el incremento progresivo de hierro plasmático, que tradicionalmente se ha atribuido a incremento de la absorción del hierro a nivel intestinal. Actualmente la triada clásica descrita en el siglo XIX; cirrosis, piel bronceada y diabetes, es menos frecuente debido al diagnóstico precoz.

A inicios de la enfermedad los pacientes generalmente son asintomáticos, en la edad media ellos consultan por decaimiento, fatiga, artralgias y alteración de pruebas hepáticas, en algunos sólo se encuentra aumento de la transferrina en ausencia de síntomas. La edad al momento del diagnóstico generalmente se encuentra entre los 40 a 60 años, siendo de mayor frecuencia en los hombres (8:2), las mujeres retardan más la aparición del daño tisular dada la presencia del ciclo menstrual que condicionan pérdidas de sangre crónicas por varios años.

El diagnóstico, sobretodo precoz necesita de alta sospecha clínica y estudios de laboratorio en los que se demuestre la sobrecarga de hierro. Los pacientes frecuentemente presentan niveles de ferritina mayores a 1000 ng/ml, en estos pacientes la hemocromatosis hereditaria debería ser sospechada con saturación de transferrina mayor de 45 % (en mujeres pre menopáusicas mayor a 35%). En estas condiciones se deberá realizar estudio genético para C282Y-H63D.

Debe tomarse en cuenta que la ferritina por ser una proteína de fase aguda, se puede encontrar elevada en otras condiciones, como infecciones o inflamación. Es más, el aumento de ferritina sérica se puede encontrar en otras enfermedades con hemosiderosis secundaria, por ejemplo en el 60 % de pacientes con Esteatohepatitis no Alcohólica se encontró ferritina elevada y en el 11 % había ferritina mayor a 1000ng/ml.

Cuando la ferritina se encuentra elevada, pero en valores menores a 1000 ng/ml, debe considerarse la presencia de Hemosiderosis o Hemocromatosis secundaria.

El diagnóstico de certeza necesita varios criterios (tinción de hierro en tejido hepático, índice hepático de hierro) lo que se demuestra a través de la biopsia hepática con tinción Azul de Prusia, en la cual se encuentran gránulos de hemosiderina (teñidos en azul) principalmente al interior de los hepatocitos, a diferencia de la hemosiderosis secundaria en que se encuentran principalmente fuera de los hepatocitos, especialmente en las células de Küpfer. La biopsia hepática además nos permite conocer el grado de daño hepático.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la HH implica la disminución del exceso de hierro y el tratamiento de las complicaciones de los distintos órganos afectados.

Depleción de Hierro:

Las flebotomías (sangrías) periódicas logran este objetivo y se consideran mandatorias en aquellos pacientes sintomáticos y con ferritina > a 1000ng/ml, siempre que no existan contraindicaciones. Las sangrías se efectúan semanalmente, 1-2 Unidades (es decir hasta 500 ml de sangre) hasta alcanzar niveles de ferritina menores a 50 ng/ml o Saturación de transferrina menor de 30 %, cuidando de mantener hemoglobina en alrededor de 11 mg/ dl, para no provocar sintomatología secundaria a anemia. Posteriormente se realizan flebotomías de mantención cada 2-4 meses para continuar con los niveles de saturación y ferritina ya indicados. Este tratamiento busca sólo detener o enlentecer el proceso de daño tisular, puesto que no existe un tratamiento específico que disminuya la absorción de hierro intestinal.

Cuando no es posible utilizar las sangrías, porque existe contraindicación, por ejemplo en pacientes con miocardiopatías dilatadas con insuficiencia cardiaca o paciente con anemias sintomáticas, es factible el uso de quelantes del hierro, se debe tener en cuenta que su efectividad es limitada, puesto que sólo se logran remover pequeñas cantidades de hierro (10- 20 mg/día), en el caso de la desferroxamina el tratamiento es con infusión continua, siendo desde ya engorroso para el paciente. Los últimos años se ha desarrollado en el mercado un quelante del hierro de uso oral, Deferasirox, de costo elevado.

Se debe considerar además el tratamiento de las complicaciones de la HH, es decir tratar las complicaciones de la cirrosis hepática, como también realizar dg precoz de hepatocarcinoma.

Por otro lado, debe realizarse un control a los familiares directos, con el fin de diagnosticar a los pacientes asintomáticos, se sugiere realizar el estudio de forma similar al de caso índice, es decir primero conocer los niveles de ferritina y de saturación de transferrina y de acuerdo a éstos, solicitar el estudio genético.

BIBLIOGRAFIA:

1. -Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med 2008; 358:221-230.
2. -Pietrangelo Antonello. Hereditary Hemocromatosis. A new look at an old disease. N Engl J Med 2004; 350:2383-97.
- 3.-Arun J Sanyal. AGA Technical review on non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123, 1705-1725.
- 4.-Wolff F, Armas R, Frank J, Poblete P. Mutaciones del gen de La hemocromatosis em donantes de sdangre voluntarios y en pacientes con porfiria cutanea tarda en

Chile. Medicina (Buenos Aires) 2006: 66:421-426 .
<http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v66n5/v66n5a06.pdf>

5. - Wohlk N,ZapataR,Acuña M,et al. HFE gene mutations in Chile. Ann Intern Med 2003;139:708-9

6.- Zapata R. Enfermedades metabólicas del Hígado.Diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Sociedad Chilena de gastroenterología 2008:309-334