



Fundación  
**J. L. Castaño**

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

## CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed Cont Lab Clín; 29: 69 - 78

# SEQC<sup>ML</sup>

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

## 2016-2017

## MUJER DE 63 AÑOS REMITIDA DESDE ATENCIÓN PRIMARIA POR SOBRECARGA FÉRRICA.

*Francisco José García Íñigo.*

*Laura Castaño López.*

*María Gema Serrano Olmedo.*

*Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.*

### EXPOSICIÓN DEL CASO

#### Anamnesis:

Mujer de 63 años que acude en Febrero de 2013 a consulta de Medicina Interna, remitida desde Atención Primaria por presentar sobrecarga férrica en varias analíticas de rutina, entre Octubre de 2012 y Enero de 2013. No presenta signos de hepatopatía crónica en el momento de la derivación.

Como antecedentes personales presenta: extrasistolia supraventricular, síndrome vertiginoso de repetición, fibromialgia, osteoporosis lumbar, coxalgia mecánica y lumbalgia recurrente. Como tratamiento habitual toma ácido ibandronico, omeprazol, carbonato cálcico y vitamina D<sub>3</sub>, clordiazepóxido y sulpirida. No presenta diabetes mellitus, hipertensión arterial ni dislipemias.

Como antecedentes familiares a destacar: padre fallecido de cáncer de estómago a los 78 años y madre a los 96 años por causa desconocida. Niega antecedentes familiares de hemocromatosis, cardiopatía precoz o diabetes mellitus.

En el momento de ser vista por Medicina Interna, la paciente se encuentra asintomática excepto por dolores generalizados. Refiere haber perdido 1 Kg en dos años, niega astenia o hiporexia, reconoce comer algo menos y evitar alimentos que cree que pueden ser ricos en hierro. Niega síntomas de afectación de órgano diana, niega síntomas de hepatopatía y edemas declives. Asimismo niega ingesta enólica. No refiere otra sintomatología.

#### Exploración física

La paciente se encuentra consciente y orientada, normocoloreada, y con buen estado ge-

neral. Manifiesta ansiedad, siendo la presión arterial de 138/77 mmHg, con una frecuencia cardíaca de 90 latidos rítmicos/min y una frecuencia respiratoria normal. No presenta obesidad (Peso: 58,2 kg; talla: 155 cm; índice de masa corporal: 24,2).

No tiene estigmas de enolismo ni de hepatopatía. El abdomen se encuentra blando y depresible, sin masas ni megalias y sin dolor a la palpación. Ausencia de ascitis y de circulación colateral subcutánea. Los miembros inferiores no presentan edemas ni signos de trombosis venosa profunda, y los pulsos distales están conservados y son simétricos.

### Exámenes de laboratorio iniciales

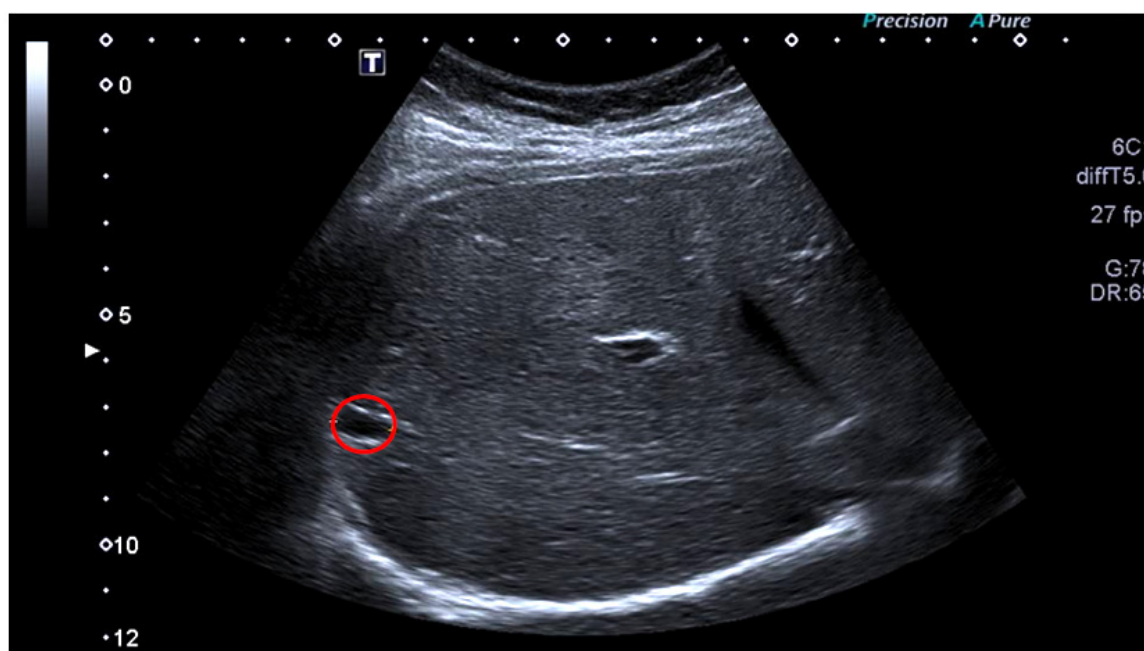
Magnitudes	Fecha de análisis		Valores de Referencia
	23.10.12	30.01.13	
Ferritina, suero	560 ng/mL	555 ng/mL	10-300 ng/mL
Transferrina, suero	-	197 mg/dL	200-360 mg/dL
Sideremia, suero	198 µg/dL	157 µg/dL	35-145 µg/dL
IST		56.5 %	12-45 %

**Tabla 1:** Índice de saturación de la transferrina (IST) = (Hierro sérico \* 70,9) / Transferrina).

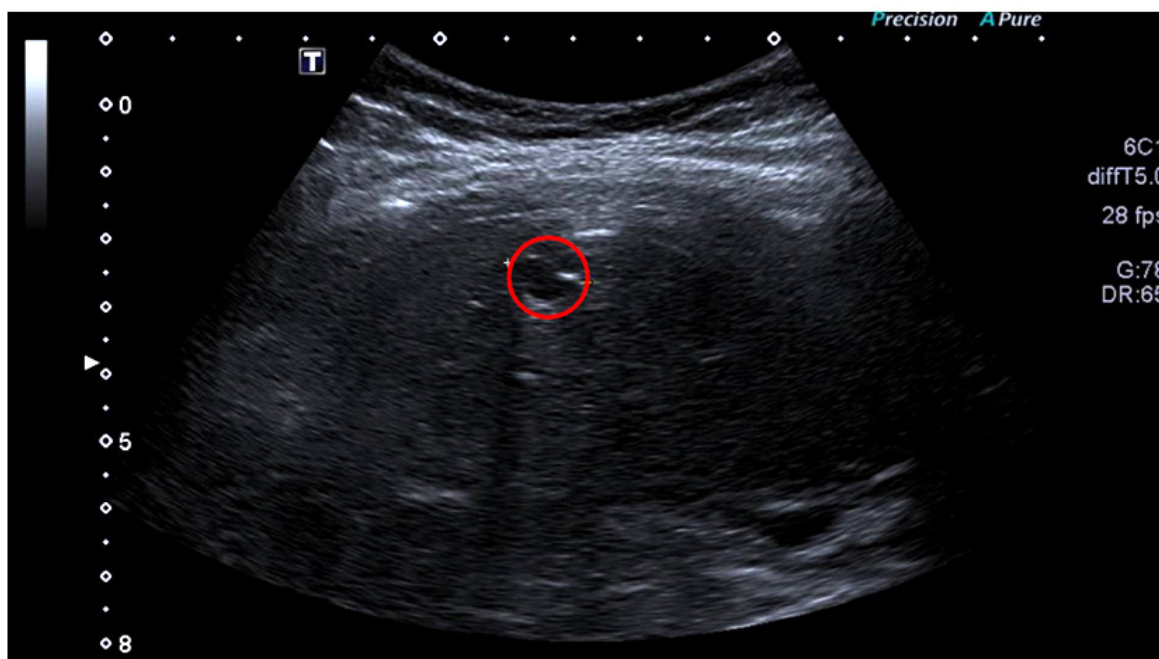
El resto de las magnitudes de la analítica (hemograma y perfiles tiroideo, hepático y renal) fueron normales.

### Exámenes de imagen iniciales

Se realizó una ecografía abdominal en Diciembre del 2012 en el que se observan dos quistes hepáticos simples (de 1,3 y 1,23 centímetros) ([Imagen 1](#) e [Imagen 2](#)). No se observan signos de hepatopatía.



**Imagen 1:** Ecografía abdominal en la que se puede observar un quiste de 1,3 cm.



*Imagen 2:* Ecografía abdominal en la que se puede observar un quiste de 1,23 cm.

## **SOBRECARGA FÉRRICA**

Cuando hay una elevada sideremia, el hierro puede sobrepasar la capacidad de unión de la transferrina y la ferritina, apareciendo hierro libre, que puede entrar en las células por difusión pasiva. Este hierro libre puede catalizar la formación de radicales libres. Los radicales libres son especies químicas muy reactivas, que pueden afectar al ADN, proteínas y lípidos, constituyendo la base molecular del daño tisular de la sobrecarga férrica.

Este exceso de hierro se deposita progresivamente en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, hipófisis y músculo cardíaco, provocando fibrosis e insuficiencia funcional del tejido sobre el que se deposita el hierro.

Los primeros síntomas, causados por una leve sobrecarga de hierro, son astenia, fatiga, artralgias y un ligero aumento de las transaminasas. Cuando la sobrecarga de hierro es muy elevada provoca la mencionada fibrosis, dando lugar a cirrosis, que puede complicarse y transformarse en un hepatocarcinoma, siendo una de las complicaciones de mayor mortalidad. Cuando se acumula en el páncreas da lugar a diabetes mellitus; en el músculo cardíaco provoca miocardiopatía (insuficiencia cardíaca y/o arritmias ventriculares o supraventriculares); en las articulaciones causa artropatía por depósitos de pirofosfato cálcico, y debido a la alteración de la hipófisis causa hipogonadismo, impotencia (por descenso de FSH y LH) e hiperpigmentación cutánea.

Existen diversas causas que provocan sobrecarga férrica, tanto trastornos adquiridos como genéticos. Entre las sobrecargas férricas adquiridas destacan:

- Anemias con sobrecarga de hierro:
  - ✓ Talasemia mayor
  - ✓ Anemia sideroblástica
- Anemia hemolítica crónica
- Sobrecarga dietética de hierro
- Sobrecarga parenteral de hierro
- Hepatopatías crónicas
  - ✓ Hepatitis C
  - ✓ Hepatopatía alcohólica
  - ✓ Esteatopatitis no alcohólica
  - ✓ Porfiria cutánea tarda
- Síndrome de sobrecarga dismetabólica de hierro
- Shunt portocava

Las alteraciones genéticas pueden ocurrir en diferentes genes, expresándose fenotipos de diferente agresividad. Las alteraciones en el gen HFE son las más frecuentes en nuestro país, causando hemocromatosis hereditaria (HH) tipo 1 (85 % de los casos de hemocromatosis) de herencia autosómica recesiva.

Otros tipos de hemocromatosis menos frecuentes son:

- Hemocromatosis juvenil (hemocromatosis hereditaria tipo 2).
- Hemocromatosis hereditaria tipo 3 asociada a mutaciones en el gen del receptor 2 de la transferrina (TRF2)
- Hemocromatosis hereditaria autosómica dominante o tipo 4 por mutación en el gen SLC40A1-ferroportina 1.
- Hemocromatosis hereditaria tipo 5 asociada a una mutación en la subunidad H de la ferritina.

Dentro de la hemocromatosis juvenil existen dos tipos, el tipo A debido a mutación homocigota en el gen de la hemojuvelina (HJV), y la tipo B debido a una mutación homocigota en el gen de la hepcidina (HAMP)

Además existen otras patologías hereditarias que cursan con sobrecarga férrica, la sobrecarga de hierro neonatal, la sobrecarga férrica del Africa Subsahariana, la aceruloplasminemia y la atranferrinemia congénita.

## RESOLUCIÓN DEL CASO

Desde la consulta de Medicina interna le solicitan una analítica para completar el estudio y una radiografía de tórax. Este estudio se realiza en Marzo del 2013 para descubrir el origen de la sobrecarga férrica y en él se obtienen los siguientes resultados:

- Hemograma normal → Leucocitos:  $4,86 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  (3,5-11,0 leucocitos/ $\mu\text{L}$ ); Hemoglobina: 13,7 g/dL (12,0-15,0 g/dL); Plaquetas:  $215 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  (130-450 plaquetas/ $\mu\text{L}$ ). Se descartan las anemias como causa de la sobrecarga.
- Coagulación, perfil renal, perfil tiroideo, serología de virus hepatotropos y las porfirinas en orina de 24 horas son normales.
- Perfil glucémico normal → Glucosa: 91 mg/dL (70-110 mg/dL); Hemoglobina glicosilada (HbA1c): 5,1 % (4,4-5,6 %). No parece que la sobrecarga haya afectado al páncreas, ya que no se observan signos de diabetes.
- Perfil lipídico ligeramente alterado → **Colesterol total: 207 mg/dL (<200 mg/dL)**; Colesterol HDL: 84 mg/dL (>35 mg/dL); Colesterol LDL calculado: 115 mg/dL (<160 mg/dL); Triglicéridos: 41 mg/dL (<150 mg/dL).
- Perfil hepático normal → Bilirrubina total: 0,6 mg/dL (0,2-1,0 mg/dL); LDH: 181 U/L (80-235 U/L); GPT/ALT: 10 U/L (<41 U/L); GOT/AST: 21 U/L (<31 U/L); Fosfatasa alcalina: 63 U/L (35-104 U/L); GGT: 12 U/L (7-32 U/L). No parece haber afectación hepática por sobrecarga de hierro.
- Magnitudes relacionadas con el metabolismo del hierro alteradas → **Hierro 177  $\mu\text{g/dL}$  (35-145  $\mu\text{g/dL}$ ); Ferritina: 416 ng/ml (10-300 ng/ml)**; Transferrina: 212 mg/dL (200-360 mg/dL); **IST: 59,19 % (20-50 %)**. Se mantiene la sobrecarga férrica.
- Resto de parámetros bioquímicos sin alteraciones clínicamente significativas → Proteínas totales: 6,9 g/dL (6,0-8,0 g/dL); Albúmina: 4,5 g/dL (3,5-5,2 g/dL); Calcio corregido por albúmina: 9,2 mg/dL (8,6-10,2 mg/dL); Fósforo: 3,1 mg/dL (2,6-4,8 mg/dL), Sodio: 142 mmol/L (135-147 mmol/L); Potasio: 4,1 mmol/L (3,5-5,0 mmol/L); **Cloruro: 107 mmol/L (95-106 mmol/L)**; Proteína C Reactiva: 0,4 mg/L (<5,0 mg/L)
- Marcadores tumorales normales → alfa-fetoproteína: 4 ng/mL (<20 ng/mL). Este dato junto con la ecografía previa ayuda a descartar el hepatocarcinoma.
- Estudio de los polimorfismos más frecuentes del gen HFE asociados a hemocromatosis: La paciente es **portadora homocigota de la mutación C282Y** y presenta un genotipo normal para las mutaciones H63D y S65C. Esto confirma una de las sospechas diagnósticas que puede causar sobrecarga férrica.

## Juicio Clínico

Sobrecarga férrica leve en relación con estado homocigoto para la mutación C282Y del gen HFE asociado a hemocromatosis tipo 1. No existe daño en el órgano diana, el hígado.

## HEMOCROMATOSIS TIPO I

La hemocromatosis tipo I es una enfermedad genética autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen HFE, que está situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Este gen codifica una glucoproteína de 343 aminoácidos denominada HFE y que comparte similitudes con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.

Las mutaciones en el gen HFE provocan que esta proteína de membrana sea incapaz de detectar los niveles aumentados de hierro y de interactuar con el receptor de transferrina 1, lo que lleva a una disminución de la expresión de hepcidina, una sobrecarga de hierro y la posible disfunción hepática. La hepcidina se encarga de disminuir la absorción intestinal de hierro, por lo que la hipofunción de la hepcidina que ocurre con hemocromatosis hereditaria, se asocia a un incremento mantenido de la absorción intestinal de hierro desde el nacimiento, sin embargo, no suele ser hasta la quinta década de la vida cuando se produce daño tisular por sobrecarga férrica. La penetrancia de la enfermedad no es completa, además se expresa en menor medida en mujeres, ya que las pérdidas menstruales atenúan la acumulación de hierro.

La mutación causante de la enfermedad consiste en la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282, y se denomina C282Y. Esta mutación en estado homocigoto se encuentra en alrededor del 85 % de los pacientes con hemocromatosis hereditaria.

Otra de las mutaciones descritas es la correspondiente a la sustitución de histidina por ácido aspártico en la posición 63 que se denomina H63D. El papel de esta mutación en la patología, en estado homocigoto parece ser poco penetrante y la hipertransferritinemia suele estar asociado a otros factores. Sin embargo, un heterocigoto doble de C282Y y H63D suele acompañarse de una sobrecarga moderada de hierro, representando entre el 5 % de los pacientes con hemocromatosis.

Se han descrito también otra serie de mutaciones en el gen HFE, cuyo significado clínico es incierto. De estas la más frecuente consiste en la sustitución de serina por cisteína en la posición 65 (S65C), y puede dar lugar a siderosis cuando se encuentra asociado a C282Y, sobre todo si se acompaña de ingesta de alcohol o de otros factores que favorezcan la sobrecarga férrica. Otras mutaciones son: G93R, I105T, Q127H, V272L, Q283P, E168X, W169X, V68 $\delta$ T, P160 $\delta$ C, IV53 y IG-T.

En la población española se calcula una incidencia de la enfermedad de 1/10000 y un 1 % de la población es portadora de la mutación genética.

Para sospechar de hemocromatosis hereditaria un buen marcador de la enfermedad es el Índice de Saturación de la Transferrina (IST), resultante del cálculo  $IST = (\text{Hierro sérico} * 70,9) / \text{Transferrina}$ , de tal manera que un  $IST < 40 \%$ , sin proceso inflamatorio ni micro-sangrado digestivo, nos permite descartar la enfermedad, mientras que un  $IST > 50 \%$  en varones y  $> 45 \%$  en mujeres, detecta la mayoría de los pacientes con hemocromatosis hereditaria. Otro de los parámetros a tener en cuenta para el diagnóstico de la enfermedad son los niveles de ferritina sérica, de forma que concentraciones superiores a 400 ng/mL nos deben hacer sospechar de hemocromatosis, siempre que no haya existencia de un proceso inflamatorio, ya que la ferritina es un reactante de fase aguda. Sin embargo, niveles normales de ferritina sérica descartan la sobrecarga férrica.

Los pacientes homocigotos para C282Y sin evidencia de sobrecarga férrica puede monitorizarse anualmente e instaurarse el tratamiento cuando la ferritina se eleve encima de lo normal.

Si el grado de sospecha de hemocromatosis hereditaria es alto y no se hallan mutaciones del gen HFE compatibles con el diagnóstico o bien si la presentación clínica es más agresiva de lo esperado se debe realizar el estudio de otras mutaciones causantes de hemocromatosis.

Hasta hace unos años la biopsia hepática era el gold standard en el diagnóstico de hemocromatosis, pero al disponer de los genotipos de HFE ha sido sustituida por esta última. En la actualidad la biopsia hepática permite determinar el grado de fibrosis, así como la presencia de fibrosis, esteatosis, lesiones asociadas a alcoholismo o hepatitis, etc. También es utilizada para medir la concentración de hierro hepático, el cálculo del índice de hierro hepático y tinciones para evaluar el patrón y la gravedad de sobrecarga de hierro.

Los criterios clínico-biológicos nos permiten decidir si es necesario realizar una biopsia hepática en los pacientes con HH, de tal manera que en ausencia de hepatomegalia, transaminasas normales y ferritina sérica  $< 1000 \text{ ng/mL}$  nos permitan evitar dicha biopsia debido al riesgo nulo de fibrosis/cirrosis hepática.

La resonancia magnética (RM) es otro método no invasivo para medir el contenido hepático de hierro. Gracias a las propiedades paramagnéticas del hierro, se ha demostrado una adecuada correlación inversa entre la señal de la resonancia y la concentración de hierro hepático, permitiendo la detección del exceso de hierro hepático. Además la RM podría ayudar a identificar una distribución heterogénea del hierro, diferenciar entre sobrecarga de hierro parenquimal y la mesenquimal, y detectar pequeñas lesiones neoplásicas sin hierro.

## TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DEL CASO

Se recomienda a la paciente abstinencia absoluta de alcohol y mantener su tratamiento habitual sin cambios.

Para reducir la sobrecarga férrica se programan sangrías, las cuales permiten mantener una expectativa de vida normal, al evitar la aparición y progresión de las complicaciones de la enfermedad. Estas sangrías van acompañadas de un control de hemograma previo y posterior analítica y ecografía abdominal. Si en el hemograma previo a la sangría la hemoglobina es  $<11,5$  g/dL no se realiza la sangría; si es mayor se extraen 400 mL de sangre y se reponen 500 mL de agua junto con otros líquidos y alimentos.

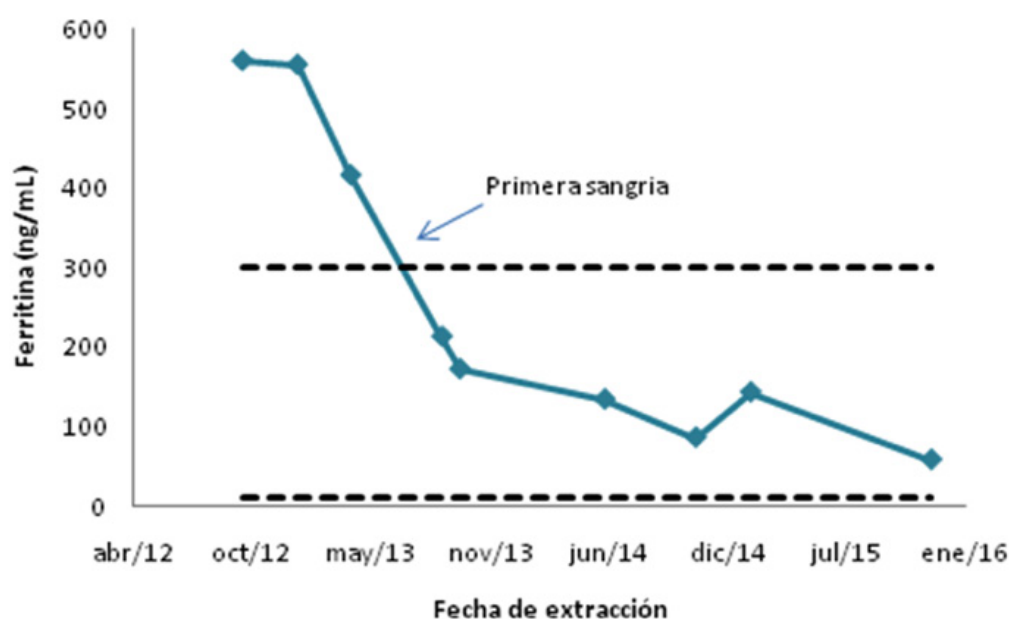
Los niveles de ferritina y el IST debe verificarse cada 3 meses, de forma que las flebotomías se mantienen hasta que se produce un fracaso en la hematopoyesis, demostrado por una hemoglobina  $<11$  g/dL, IST  $< 50$  % y ferritina  $< 50$  ng/mL. Tras ello el paciente debe mantener 3-4 flebotomías al año de por vida, para prevenir la reacumulación de hierro, manteniendo los niveles de ferritina entre 50-100 ng/mL.

El tratamiento con flebotomías es capaz de frenar e incluso revertir las lesiones hepáticas en los pacientes sin cirrosis, igualando la supervivencia a la de la población general.

Los quelantes de hierro pueden ser una opción en los pacientes en los que están contraindicadas o que no toleran las flebotomías.

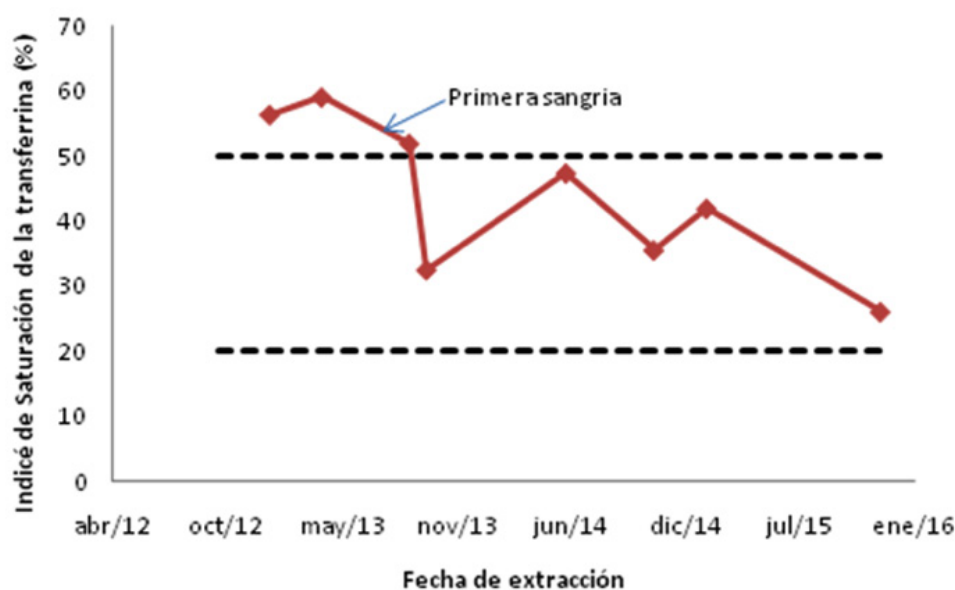
Para reducir el riesgo de complicaciones adicionales, los pacientes con HH pueden vacunarse frente a la hepatitis A y hepatitis B.

En el caso que nos ocupa, a la paciente se le realizaron sangrías mensuales, y posteriormente cada dos meses hasta Octubre de 2014. Tras este período de tiempo se le hicieron tres sangrías anuales con seguimiento de los niveles de ferritina sérica e IST ([Gráfica 1](#) y [Gráfica 2](#)).



**Gráfica 1:** Evolución de los niveles de ferritina sérica (ng/mL) durante el tratamiento con flebotomías.





**Gráfica 2:** Evolución de los niveles del Índice de Saturación de la Transferrina (%) durante el tratamiento con flebotomías.

Se recomienda el estudio genético a los hermanos e hijos de la paciente para saber si son o no portadores de la mutación C282Y en HFE.

En aquellos pacientes con hemocromatosis debe realizarse el estudio genético familiar a todos los hermanos e hijos del afecto, especialmente en familiares de pacientes homocigotos para la mutación C282Y.

No se recomienda en ningún caso el screening genético poblacional, debido a que la penetrancia de la enfermedad es baja y sólo unos pocos homocigotos para C282Y progresaran con sobrecarga férrica.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Adams P.C.** Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol.* 2015; Suppl 1:25-30.
- **Barton J., Edwards C., Acton R.** HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene.* 2015; 574 (2): 179-92.
- Comisión de Genética Molecular de la SEQC. Recomendaciones para el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria tipo 1. *Química Clínica.* 2006; 25(5):431-4.
- **Del Castillo A., López-Herce J.A., De Portugal J.** Hereditary hemochromatosis. Diagnosis: Early manifestation, related entities and atypical presentations. *An Med Interna.* 2002; 19: 251-6.

- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010; 53(1):3-22.
- **Fábrega E, Pons-Romero F.** Estrategias diagnósticas de la hemocromatosis hereditaria. Valor del estudio genético. *Revista Clínica Española.* 2000; 200: 516-9.
- **Gozzelino R., Arosio P.** Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (1).
- **Pardo A., Quintero E., Barrios Y., Bruquera M., Rodrigo L., Vila C., Acero D., Guarner C., Pascual S., López L., Moreno R., Fábrega E., Andrade R., Peláez G., Santos J., Buti M., Torres M.,** Grupo de Hemocromatosis Hereditaria de la AEEH. Genotype and phenotypic expression of hereditary hemochromatosis in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27(8): 437-43.
- **Pérez-Aguilar F.** New pathogenic concepts in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29(6):358-65.
- **Pérez-Aguilar, F.** Hereditary hemochromatosis: physiopathological, clinical and therapeutical considerations. *Med Clin (Barc).* 2001; 118 (3):103-10
- **Pietrangelo A.** Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. *Gastroenterology.* 2015; 149(5): 1240-51.
- **Pietrangelo A.** Iron and the liver. *Liver Int.* 2016; Suppl 1: 116-23.
- **Sivakumar M, Powell LW.** Management of human factors engineering-associated hemochromatosis: A 2015 update. *World J Hepatol.* 2016; 8 (8): 395-400.
- **Solís-Herruzo J.A., Solís Muñoz P.** Non-HFE hemochromatosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97(4):266-86.
- **Toxqui L., De Piero A., Courtois V., Bastida S., Sánchez-Muniz FJ., Vaquero M.P.** Iron deficiency and overload. Implications in oxidative stress and cardiovascular health. *Nutr Hosp.* 2010; 25(3): 350-65.
- **Zuñiga A., Orera M.A.,** Genetics aspects of iron overloads. *An Med Interna.*2002; 19: 195-201.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Abril 2017 (recibido para publicación Marzo 2017).