

Enfermedades por depósito

Joaquín Solari y Omar A. Galdame

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 45 años que consulta en el año 2000, en otra institución, por fatiga de 5 meses de evolución. Carece de antecedentes familiares, no toma medicación alguna, y como único antecedente refiere haber recibido 3 transfusiones hace 10 años por un accidente automovilístico.

El examen físico era normal, pero con sobrepeso y un índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) de 28.

Tiene el informe de una ecografía que refiere hígado de tamaño normal pero hiperecogénico acompañado de esplenomegalia leve.

El laboratorio en ese momento era: hematocrito (Hto) 48%, plaquetas normales, ferritina 890 mg/dL, glucemia 78 mg/dL, TGO/TGP x 2.5, Fal x 1.5. Serología viral negativa. Autoanticuerpos negativos. Perfil tiroideo normal. Se interpretó por la ecografía y el sobrepeso como una esteatohepatitis no alcohólica y se indicó dieta y ejercicio para bajar de peso.

El paciente perdió peso paulatinamente, pero sin cambios significativos en el hepatograma. Persistió con fatiga y en el último año presentó además dolores articulares en las manos. Por dichos motivos el paciente decidió consultar en nuestro hospital.

Al examen físico actual: dolor articular en manos. BMI 26. Se solicita una rutina completa que muestra Hto: 49%, plaquetas: 90.000/mL, ferritina: 988 ng/mL, sat TF: 85%, glucemia: 130 mg/dL, GOT-GPT x 3, GGT x 1.5, Fal x 1.5, hipergamaglobulinemia y autoanticuerpos negativos. Virología negativa para VHB, VHC, CMV, VIH y EB.

Se indica una ecografía hepática que muestra un hígado pequeño, irregular y francamente hiperecogénico. Esplenomegalia leve. Vasos permeables.

Se solicita una tomografía computada (TC) de abdomen, una videoendoscopia digestiva alta (VEDA), alfafetoproteína y ecocardiograma.

La TC muestra un hígado cirrótico espontáneamente hiperdenso y esplenomegalia. La VEDA evidencia várices esofágicas grado I. La alfafetoproteína es normal y el ecocardiograma (ECG) muestra una hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).

Gen C282Y homocigota y gen H63D heterocigota.

Conclusión. Hemocromatosis con compromiso hepático, articular y cardíaco.

DISCUSIÓN

La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por un depósito progresivo de hierro, especialmente en el hígado, debido a una alteración genética localizada en el cromosoma 6.

El estado homocigota de la mutación C282Y, responsable de la enfermedad, tiene una prevalencia de 3 a 5 personas cada 1000 habitantes y aproximadamente un tercio de estos no expresa la enfermedad. Solo el 1% de los pacientes que presentan la mutación tendrán enfermedad hepática en su etapa más avanzada. Existe otro grupo menor de pacientes con hemocromatosis no ligada a esta mutación.

CUADRO CLÍNICO

Hepático: generalmente se acompaña de hepatomegalia y el laboratorio habitualmente muestra elevación de las transaminasas de 2 a 3 veces sobre su valor normal con función hepática conservada. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de hepatocarcinoma aun sin cirrosis, por lo cual debe realizarse *screening*.

Dermatológico: pueden presentar coloración “bronceada” de la piel, especialmente en áreas expuestas al sol.

Articulaciones: característicamente manifiestan artritis crónica de segunda y tercera articulación metacarpofalángicas, que se pone en evidencia con un “apretón de mano doloroso”. Radiológicamente encontramos artropatía subcondral.

Cardíaco: la cardiopatía dilatada genera un aumento de 300 veces en el riesgo de muerte con respecto a la población general.

Endocrinológico: la prevalencia de diabetes en estos pacientes es del 50-60% y el hipogonadismo es casi la regla.

EVALUACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

El aumento de la ferritina es proporcional al exceso de hierro y suelen sobrepasar los 1000 mcg/L, pero es la saturación de transferrina la clave diagnóstica en estos pacientes y habitualmente está saturada en un 100%. Si consideramos todos los pacientes con saturación mayor de 62% detectamos el 92% de los pacientes homocigotas.

El estudio anatomopatológico utilizando la técnica de Perls muestra los depósitos de hierro predominantemente a nivel periportal y dentro de los hepatocitos, a diferencia de otros cuadros de sobrecarga que evidencian el depósito a nivel de las células de Kupffer.

La resonancia magnética (RM) por medio de un software específico es la mejor técnica indirecta para estimar aproximadamente el hierro hepático.

DIAGNÓSTICO

La determinación de la mutación C282Y es la forma definitiva de diagnosticar a estos pacientes, pero deben hacerse dos consideraciones al respecto: 1) este test puede ser negativo a pesar de un fenotipo compatible con hemocromatosis y 2) no todos los pacientes homocigotas para el gen expresan la enfermedad.

PRONÓSTICO

La sobrevida acumulada es del 76% a 10 años. El análisis de las causas de muerte evidencia que el cáncer de hígado, la cardiopatía, la cirrosis y la diabetes fueron 220, 300, 13 y 7 veces, respectivamente, mayores comparados con la población general.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Las causas más frecuentes de ferritina elevada, que deben descartarse antes de solicitar un estudio genético para hemocromatosis, son:

1. Síndrome dismetabólico: es la causa más frecuente. Habitualmente se acompaña de hígado graso y se caracteriza por ferritina elevada con saturación de transferrina normal o ligeramente elevada.
2. Citólisis: a) Hepática: hepatitis aguda o crónica con elevación de transaminasas. Generalmente ferritina y porcentaje de saturación de transferrina elevados. En la RM se manifiesta moderado aumento del hierro hepático y en la biopsia se evidencia que dicho depósito se produce principalmente a nivel de las células de Kupffer y no en los hepatocitos; b) Muscular: se acompaña de un cuadro clínico característico y elevación concomitante de enzimas musculares como aldolasa y CPK.
3. Síndrome inflamatorio crónico: se caracteriza por ferritina elevada con saturación baja. Proteína C reactiva positiva.
4. Alcoholismo: hay un estímulo para la síntesis de ferritina y es reversible con la abstinencia.

TRATAMIENTO

Existen medidas generales destinadas a disminuir los factores que colaboran para deteriorar la hepatopatía, como son el consumo de alcohol y el sobrepeso, evitar el consu-

mo de vitamina C, que favorece la absorción de hierro, y moderar las medicaciones que contengan hierro.

Las medidas específicas para disminuir el exceso de hierro son las flebotomías. En los casos de estar estas contraindicadas por anemia severa, cardiopatía (no por hemocromatosis), intolerancia del paciente a la flebotomía, coronariopatía (entre las principales causas), se puede plantear la utilización de quelantes de hierro como la deferoxamina.

La indicación de comenzar con flebotomías se hace cuando el paciente presenta ferritina mayor de 300 mcg/L independiente de los síntomas y el resto del laboratorio; las sangrías se realizan en una primera fase, de inducción, en forma frecuente, y luego, fase de mantenimiento, en forma más espaciada (1 o 2 por año). El objetivo es mantener una ferritina menor de 50 mcg/L y que la hemoglobina no descienda de 11 g/dL como medida de seguridad.

RESULTADOS

El alcanzar los objetivos mejora claramente el estado general del paciente, la pigmentación de la piel, la hepatopatía y la cardiopatía, pero no es tan eficaz en cuanto al páncreas, las gónadas y las articulaciones.

El tratamiento temprano es clave para mejorar la sobrevida y evitar el daño histológico irreversible.

PREVENCIÓN

Se debe realizar *screening* en familiares del paciente homocigota. Una opción es determinar el gen en la pareja del paciente. Si la mutación no existe, no tendrá sentido investigar en los hijos; de lo contrario deberá determinarse la mutación en los hijos. A todos debe realizarse ferritina y porcentaje de saturación de la transferrina.

CONCLUSIÓN

La hemocromatosis es una enfermedad poco prevalente, de la cual existen escasos datos epidemiológicos a nivel local. Su presencia siempre debe ser tomada en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales, debido a que sus síntomas no son específicos y los estudios por imágenes pueden asemejarse inicialmente a los de una esteatosis (entidad muy frecuente). Su detección en etapas tempranas es fundamental, ya que permite efectuar el tratamiento que evita la progresión de la enfermedad y las potenciales complicaciones no solo en el tejido hepático sino también, principalmente, a nivel cardíaco, gonadal y pancreático.

LECTURAS RECOMENDADAS:

- Adams PC. Review article: the modern diagnosis and management of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(12):1681-91.

- Haute Autorité de Santé. Guides ALD: ALD No. 17 Hémochromatose, sept. 2007 [Internet]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_592230/ald-n17-hemochromatose

[Consulta: 24/06/08].

- Sleisenger & Fordtran's enfermedades gastrointestinales. 7ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004.