



Diagnóstico y tratamiento

Hemocromatosis hereditaria. Problemas en el diagnóstico y tratamiento



Hereditary hemochromatosis. Problems in diagnosis and treatment

Albert Altés^{a,*}, Cristina Sanz^b y Miquel Bruguera^c^a Servei d'Hematologia, Fundació Althaia, Universitat Internacional de Catalunya, Manresa, Barcelona, España^b Servei d'Hemoteràpia, Hospital Clínic, Barcelona, España^c Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2014

Aceptado el 30 de octubre de 2014

On-line el 8 de enero de 2015

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad que se caracteriza por la acumulación paulatina de hierro en el hígado y en diversos parénquimas, lo que conlleva la aparición de alteraciones en diversos órganos. Su tratamiento precoz con sangrías permite reducir los depósitos de hierro y permite una expectativa de vida similar a la de las personas de la misma edad. La enfermedad aparece como consecuencia de un defecto genético en el control de la absorción intestinal del hierro de la dieta, que se asocia a la mutación de algún gen que codifica proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro. Según el tipo de mutación, la HH se clasifica en distintas categorías. La más frecuente es la que se asocia a la mutación C282Y del gen *HFE* en homocigosis, que constituye el 90% de los casos¹⁻⁵. Dichas mutaciones reducen la síntesis del péptido hepático hepcidina, que es un regulador de la absorción intestinal del hierro. Los valores séricos bajos de hepcidina determinan que no se ejerza un freno en la absorción del hierro de la dieta en las células de la mucosa duodenal e intestinal^{6,7}. En este artículo aportamos respuestas a las dudas que con frecuencia surgen en relación con el diagnóstico y abordaje terapéutico de estos pacientes.

¿Cuándo se debe sospechar el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria?

En cualquier paciente en quien se detecte una elevación acentuada de la ferritina sérica. En los pacientes con HH el índice de

saturación de la transferrina (IST) es superior a 45%, mientras que en las demás causas de hiperferritinemia el IST suele ser inferior a 45%. En los pacientes con hiperferritinemia debe aplicarse una sistemática diagnóstica que minimice los costes y molestias y maximice las posibilidades diagnósticas⁸⁻¹⁴. También se debe sospechar HH en pacientes con una hepatopatía crónica o hepatocarcinoma de causa no determinada, y en aquellos con condrocalcinosis. En los pacientes con diabetes mellitus, o con impotencia *coeundi*, no está indicado solicitar de modo rutinario estudios genéticos de hemocromatosis, a no ser que presenten una elevación significativa del IST¹⁵. Como es lógico, también sospecharemos la presencia de HH en los familiares de primer grado de los pacientes con HH, fundamentalmente en los hermanos.

¿Se debe efectuar un examen de las mutaciones del gen *HFE* si se sospecha una hemocromatosis?

Solo en aquellos pacientes con IST > 45% repetido al menos una vez y en aquellos en los que se haya demostrado una sobrecarga férrica mediante biopsia hepática o resonancia magnética (RM). No está justificado realizar este examen genético como prueba de cribado para detectar casos de hemocromatosis oculta en revisiones de empresa o en donantes de sangre, ni tampoco en pacientes con manifestaciones clínicas que pueden presentar aquellos que tienen hemocromatosis, como fatiga crónica, artralgia o artritis inflamatoria, diabetes, miocardiopatía, hiperpigmentación, amenorrea, o pérdida de la libido¹⁵⁻²¹.

¿Qué mutación del gen *HFE* tiene valor para el diagnóstico de hemocromatosis?

Solo se admite el diagnóstico de HH en los pacientes con alteración C282Y homocigota del gen *HFE* y ferritina elevada, independientemente de que estén o no asintomáticos²². Las personas con otras mutaciones del gen *HFE*, como la mutación H63D ya sea homo o heterocigota, o la mutación C282Y heterocigota, no tienen la enfermedad ni tampoco riesgo de desarrollarla.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aaltesh@althaia.cat (A. Altés).

¿Qué debe recomendarse a las personas en quienes se descubre un estado homocigoto para la mutación C282Y del gen *HFE* sin sobrecarga de hierro?

Es probable que estas personas nunca desarrollen la enfermedad²³. Se les puede aconsejar que se hagan donantes altruistas de sangre. Recientemente se ha descrito que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon, por lo que es razonable recomendarles la práctica de una colonoscopia^{24,25}, aunque nuevos estudios deben confirmar este extremo.

¿Qué hacer cuando todo indica que el paciente sufre hemocromatosis hereditaria pero el gen *HFE* es normal o no presenta la mutación C282Y?

Si en un paciente se demuestra una sobrecarga de hierro hepática significativa en una RM o en el examen de una biopsia hepática, pero no se halla la mutación C282Y del gen *HFE*, deberemos tratarle de la misma forma que a un paciente con HH, si se ha excluido una eritropoyesis ineficaz. Convendría, en estos casos, examinar si hay alguna mutación de otros genes cuyas alteraciones pueden causar hemocromatosis²⁶⁻²⁹ (como el del receptor 2 de transferrina, el *HAMP*, el de la hemojuvelina y el de la ferroportina).

¿Qué evaluación clínica hemos de realizar en un paciente diagnosticado de hemocromatosis ligada al gen *HFE*?

Debemos medir el estado de la función hepática y determinar si existe o no cirrosis. Además, hay que estudiar si el paciente tiene otras consecuencias de la acumulación de hierro, como diabetes, artropatía, disfunción gonadal o miocardiopatía.

¿Está justificado indicar una biopsia hepática por la sospecha de hemocromatosis?

No lo está para establecer el diagnóstico de hemocromatosis, que se puede conseguir mediante procedimientos no invasivos, como la determinación de la ferritina y la IST, y el examen del gen *HFE*. También disponemos de la RM, que permite demostrar la presencia de un exceso de hierro en el hígado, y que proporciona una información relevante y alternativa a la que suministra la biopsia hepática³⁰. La biopsia está solo justificada para determinar si existe o no cirrosis hepática, por la información pronóstica que comporta. Actualmente la elastografía hepática puede ser una sustituta útil a la biopsia para obtener esta información³¹, y permite en la mayoría de los casos determinar en qué estadio se encuentra la enfermedad. Si el diagnóstico de cirrosis es clínicamente muy obvio, la biopsia hepática nunca está justificada. Tampoco hará falta una biopsia hepática si la ferritina es inferior a 1.000 ng/ml, especialmente en menores de 40 años, porque en esta situación raramente existe cirrosis³². En los demás casos, si no se puede recurrir al FibroScan[®], es preferible hacer una biopsia para poder determinar si existe cirrosis o no, ya que en el primer caso el paciente deberá someterse a un control ecográfico cada 6 meses de por vida para detectar si ha desarrollado un hepatocarcinoma, aunque haya normalizado los valores de ferritina con tratamiento depletivo. Si no hay cirrosis la necesidad de control ecográfico no está seguramente justificada, a pesar de que se han descrito casos aislados de hepatocarcinoma en pacientes sin cirrosis que habían eliminado el hierro hepatocelular³³.

¿Cómo se debe examinar una biopsia efectuada en un paciente con sospecha de hemocromatosis?

El anatomopatólogo debe plantearse 3 objetivos: comprobar si existe sobrecarga de hierro hepatocelular, si existe cirrosis y si existen otras alteraciones histológicas que pueden orientar hacia una enfermedad concomitante. En la HH el hierro se acumula en forma de hemosiderina en la mayoría de los hepatocitos, siendo el depósito más intenso en los periportales que en los centrolobulillares. En las fases más avanzadas puede verse también hemosiderina en las células de Kupffer y en los macrófagos portales, que procede del hierro liberado por los hepatocitos necrosados³⁴. La localización exclusiva, o preferentemente, macrofágica del depósito de hemosiderina es propia de las hemocromatosis secundarias.

Cuando el depósito de hemosiderina hepatocelular es leve y exclusivo de las áreas periportales se puede considerar que es compatible con la etapa inicial de una hemocromatosis o que se trata de otra causa de hemosiderosis, como sucede en la porfiria cutánea tarda. La mayoría de las biopsias hepáticas de pacientes con hemocromatosis muestran grados variables de fibrosis, que oscilan entre un ensanchamiento portal por depósito de colágeno hasta una cirrosis establecida, con septos de fibrosis que rodean nódulos de regeneración. Es importante que el patólogo distinga entre hemocromatosis con cirrosis o en fase precirrótica. Finalmente, en una biopsia hepática de un paciente con hemocromatosis pueden observarse cambios relacionados con enfermedad coexistente. Uno de estos cambios es la presencia de algún área de parénquima sin hemosiderina, que se reconoce claramente en una tinción de Perls. Los focos sin hierro evidencian una transformación neoplásica y obligan a un seguimiento muy cercano del paciente. No se considera en la actualidad que la medición de la cantidad de hierro en tejido hepático, y su expresión en forma de índice hepático de hierro (IHH), sea de utilidad, ya que disponemos del test genético, mucho más exacto para determinar si se trata de una hemocromatosis primaria o secundaria, y contiene menos falsos positivos que el IHH.

¿Puede el patólogo efectuar el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria en pacientes en quienes se desconocía que tuvieran esta enfermedad y se practicara una biopsia hepática por alguna otra razón?

Puede plantearse el diagnóstico de HH en una biopsia con depósito de hemosiderina hepatocelular y grados variables de fibrosis, pero no puede certificarse que se trate de una HH. Los pacientes con talasemia mayor también tienen hemosiderosis hepatocelular y pueden desarrollar cirrosis, pero padecen una hemocromatosis secundaria. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que una cierta proporción de cirrosis alcohólicas muestra depósitos de hemosiderina de la magnitud que se observa en las HH.

¿Cómo se trata la hemocromatosis hereditaria?

El tratamiento de elección de la hemocromatosis son las flebotomías semanales o bisemanales (según tolerancia) y la eritroaféresis terapéutica^{35,36}. Mediante estos procedimientos extraemos el hierro eritrocitario, lo que estimula la eritropoyesis y fuerza la movilización del hierro de las células parenquimatosas. Aunque nunca se ha efectuado ningún estudio terapéutico controlado que demuestre su utilidad, se ha evidenciado que este tratamiento mejora mucho la supervivencia³⁷. La cantidad total de sangre extraída en cada procedimiento suele ser de aproximadamente 450 ml. Los pacientes de edad avanzada requieren una valoración cuidadosa. Se aconseja en estos casos una primera flebotomía de 300 ml hasta tener los resultados analíticos. En los

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3799051>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3799051>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)