

11218

14

Titulo del Artículo

"Hemocromatosis. Revisión de la literatura y presentación de un caso ilustrativo".

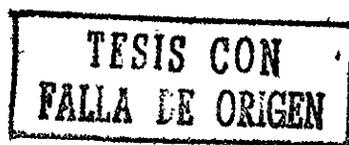
Autor

Dr. Samuel Vargas Trujillo

Tutor

Dr. Mario Gutiérrez Romero

Diciembre de 2002





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



# Hospital General de México

## Dirección de Enseñanza

11218

23 de noviembre de 2001

**SR. DR. HUGO ARECHIGA URTUZUASTEGUI**  
JEFE DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACION  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA UNAM  
P R E S E N T E

Me permito informar a usted que el Artículo:

**" HEMOCROMATOSIS. REVISION DE LA LITERATURA Y  
PRESENTACION DE UN CASO ILUSTRATIVO "**

elaborado por el Dr.

**SAMUEL VARGAS TRUJILLO**

del Curso Universitario de Especialización en:

**HEMATOLOGIA**

puede considerarse como equivalente al trabajo de tesis.

Atentamente

Dr. Carlos A. García Calderas  
Jefe del Depto. de Posgrado

CAGC/aioq



# Hospital General de México

## Dirección de Enseñanza

23 de noviembre del 2001

**SR. DR. HUGO ARECHIGA URTUZUASTEGUI**

JEFE DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACION  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA UNAM  
P R E S E N T E

Nos permitimos solicitar a usted autorizar a la Dr

**SAMUEL VARGAS TRUJILLO**

presentar su examen final del Curso Universitario de Especialización en:

**HEMATOLOGIA**

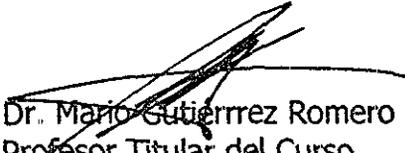
Que se llevará a cabo el día 13 de diciembre del 2001 a las 10:00 hrs. con sede en esta Institución.

El jurado estará compuesto por:

Presidente:	Dr. Mario Gutiérrez Romero
Secretario:	Dr. Juan Collazo Jaloma
Vocal 1º:	Dra. Guadalupe León González
Vocal 2º:	Dra. Elvira Aguilar Martínez
Vocal 3º:	Dra. Ma. Victoria García Vidrios

Atentamente

  
Dr. Carlos A. García Calderas  
Jefe del Departamento de Posgrado

  
Dr. Mario Gutiérrez Romero  
Profesor Titular del Curso

CAGC/aioq



México, D F , 8 de noviembre de 2001

ESA DIRECTIVA 2001-2002

Salvador Cuellar Martínez  
Presidente

Francisco González Martínez  
Representante

José Montes Montes  
Secretario

Rosa Ma Martell Pineda  
Secretaria Auxiliar

Lino Cardiel Marmolejo  
Tesorero

Carlos García Irigoyen  
Asesor Propietario

Carlos del Velccho Calcaño  
Asesor Científico

María Elena Anzures López  
Presidente de la Comisión de Honor y Justicia

Virginia Novelo Retana  
Cofundadora

Ivonne Arellano Mendoza  
Cofundadora

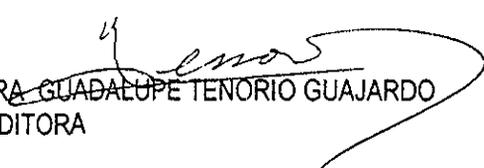
DRA MARIA GUADALUPE LEON GONZALEZ  
DR TOMAS ZARATE SANCHEZ  
DR SAMUEL VARGAS TRUJILLO  
DRA ELVIRA AGUILAR MARTINEZ  
DRA ALEJANDRINA MARTINEZ BISTRAIN  
DRA CAROLINA PALACIOS LOPEZ  
DR MARIO GUTIERREZ ROMERO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O D  
PRESENTES

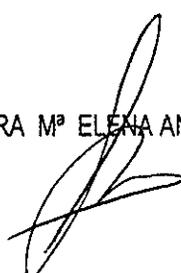
Estimados Doctores:

El Comité Editorial de la Revista Médica del Hospital General de México, hace constar que el escrito titulado: "**HEMOCROMATOSIS. REVISION DE LA LITERATURA Y PRESENTACION DE UN CASO ILUSTRATIVO**", queda aceptado para publicación como Trabajo de Revisión en el Vol 64, Núm 4, octubre - diciembre del año 2001.

De antemano les agradecemos la atención que han tenido al presentar su trabajo a la Revista Médica del Hospital General de México

ATENTAMENTE

  
DRA. GUADALUPE TENORIO GUAJARDO  
EDITORA

  
DRA Mª ELENA ANZURES LOPEZ  
EDITORA



GTG/MEAL/mirf

SOCIEDAD MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, A C

Dr Balmis No 148 Col Doctores C P 06720 México, D F Tels 5578 5222 5578-0505 5588-0100 Ext 1421 socmedhg@df1 telmex net mx

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
HEMATOLOGIA

TITULO DEL ARTICULO

“HEMOCROMATOSIS. REVISION DE LA LITERATURA Y  
PRESENTACION DE UN CASO ILUSTRATIVO”

*M.B.  
M. MARCO GUTIERREZ R.*

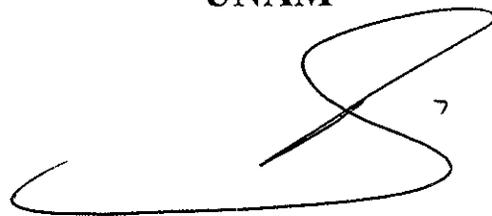
DICIEMBRE DE 2001

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM**

**DR. HUGO ARECHIGA URTUZUASTEGUI  
JEFE DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
UNAM**



**DR. LEOBARDO RUIZ  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA UNAM**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESENVOLUPADO

**DR. CARLOS A. GARCIA CALDERAS  
JEFE DEL DEPTO. DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**



SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESENVOLUPADO

**Hemocromatosis. Revisión de la literatura y presentación de un caso ilustrativo.**

***Hemochromatosis. Review literature and presentation one case illustration.***

**Ma. Guadalupe León-González\*, Tomás Zárate-Sánchez\*, , Samuel Vargas-Trujillo\*\*, Elvira Aguilar Martínez\*, Alejandrina Martínez-Bistrain\*\*\*, Carolina Palacios-López\*\*\*, Mario Gutiérrez-Romero\*.**

**\* Servicio de Hematología, Hospital General de México.**

**\*\* Servicio de Banco de Sangre, Hospital General de México.**

**\*\*\* Servicio de Dermatología, Hospital General de México.**

**Responsable:**

**Dr. Mario Gutiérrez Romero.**

**Hospital General de México, O.D.**

**Dr. Balmis No. 148, CP 06726, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc,  
México, D.F.**

**Tel. 55 88 01 00 ext. 1112 y 1163.**

**Fax: 57 61 62 10.**

**Email: mgutierrezr 2000@ yahoo.**

## **RESUMEN**

Se revisan los conceptos de hemocromatosis, sus causas, frecuencia y tratamientos. Se presenta un caso que inicialmente se prestó a discusión si se trataba de una hemocromatosis primaria no HFE y que finalmente resultó secundaria a una hepatitis viral C crónica con datos de cirrosis.

Se hacen las consideraciones, que en nuestro medio es una patología rara, aún las formas secundarias, no así en los países sajones y europeos, en donde se considera el trastorno genético más frecuente en la raza blanca (7%) y una prevalencia de 1 en 300.

**Palabras clave:** Hemocromatosis, hemosiderosis, sobrecarga de hierro.

## ***SUMMARY***

*The hemochromatosis concepts are reviewed their causes, frequency and processing. A case appears that initially quick to discussion if it were a primary hemochromatosis non HFE and that finally was secondary to chronic a viral hepatitis C with cirrhosis data. The considerations that in our means are a rare pathology, even the secondary forms, not thus in Sajones and European countries, in where become consider the genetic upheaval in the more frequent white race (7%) and one prevalence of 1 in 300.*

***Key words:*** Hemochromatosis, hemosiderosis, iron overload.

## INTRODUCCION

La hemocromatosis es un trastorno de la acumulación progresiva de hierro, que lleva a una hemosiderosis o sobrecarga de hierro y de no recibir tratamiento, puede ocasionar daño tisular conocido como hemocromatosis. Las patologías que comúnmente produce son: cirrosis hepática (CH), artritis, diabetes mellitus (DM), pigmentación bronceada de la piel, hipogonadismo e insuficiencia cardiaca miocardiopática debidos a los depósitos de hierro en estos órganos. También se han descrito casos de mayor frecuencia de carcinoma hepatocelular. Estos pacientes absorben y almacenan mayores cantidades de hierro que los individuos normales en forma de ferritina y hemosiderina, compuestos no tóxicos, sin embargo cuando reacciona con peroxido de hidrógeno, puede generar altas cantidades de radicales hidroxilo que es el causante del daño a hígado y a otros órganos**(1-4)**.

El primer caso de hemocromatosis, fue reportado por Trousseau en 1865 en un paciente con DM, en 1871 Troisier informó de otro paciente que presentó piel bronceada en cara y manos, la autopsia reportó aumento del tamaño del hígado de color chocolate, el examen microscópico mostró gránulos hiperpigmentados dentro y fuera del hepatocito. En 1889 Von Recklinghausen fue el primero en utilizar el término "HEMOCROMATOSIS" , 10 años después se aplicó el término de cirrosis pigmentaria que fue aplicada en la triada: a) piel bronceada, b) DM, y c) CH. En 1935, Sheldon describe con detalle un

fenotipo de la hemocromatosis primaria idiopática. A mediados de los 70's Simon y cols, reconocen la asociación de antígenos específicos HLA de la hemocromatosis primaria**(5-8)**.

La forma secundaria de sobrecarga de hierro por otras causas diferentes de la hemocromatosis hereditaria, se asocia frecuentemente a desordenes de eritropoyesis ineficaz, tales como la talasemia mayor y anemia sideroblástica. La sobreproducción de hierro secundaria puede ser la causa principal del síndrome sin la acumulación del hierro en sitios extrahepáticos**(9)**. Enfermedades hepáticas crónicas tales como la hepatitis alcohólica y la viral son la causa de la sobrecarga de hierro a este órgano pero habitualmente no inicia la carga de hierro en otros órganos. Otras causas son, la sobrecarga de hierro parenteral que es debido al uso crónico de transfusiones sanguíneas o la aplicación de hierro parenteral o ambos. Aunque la etiología es diferente, todas las formas de hemocromatosis se caracterizan por la acumulación excesiva de hierro en casi todo el organismo, en la sobrecarga de hierro parenteral, éste se acumula inicialmente en las células del sistema retículo endotelial, una vez que ocurre la saturación de dichas células, se inicia la acumulación de hierro en células del parénquima hepático, corazón y páncreas**(TABLA I)**. El hierro en los tejidos puede ser un catalizador para la formación de radicales libres de oxígeno. Esta especie de radicales libres puede ampliar el rango de efectos deletéreos especialmente la iniciación de la peroxidación de los lípidos de la membrana de los fosfolípidos, con disfunción subsecuente mitocondrial y lisosomal, también se ha descrito fibrinogénesis esto postula la relación de las citocinas por activación de las células de Kupffer en forma inicial**(10-13)**.

TABLA I

**CLASIFICACION DE SOBRECARGA DE HIERRO****HEMOCROMATOSIS FAMILIAR O HEREDITARIA**

- Hemocromatosis hereditaria
  - a) C282Y homocigoto
  - b) C282Y, H63D heterocigoto
- Hemocromatosis no HFE
- Hemocromatosis juvenil
- Sobrecarga de hierro neonatal
- Hemocromatosis autosómica dominante (Islas Solomon)

**SOBRECARGA DE HIERRO ADQUIRIDA**

- Talasemia mayor
- Anemia sideroblástica
- Anemia hemolítica crónica
- Porfiria cutánea tardía
- Sobrecarga de hierro (dieta, medicinal ó transfusiones)
- Enfermedad hepática crónica
  - a) Hepatitis C
  - b) Hepatopatía alcohólica
  - c) Esteatohepatitis no alcohólica

TOMADA DE: Olynyk JK, Liver 1999;19: 73-80(36).

La hemocromatosis primaria es el desorden genético con rasgo autosómico recesivo más común entre los blancos, se hereda con una frecuencia del 7% y una prevalencia estimada de 1 en 300. El gen está ligado al HLA-A del brazo corto del cromosoma 6. El HLA-A3 se presenta en aproximadamente el 75% de los pacientes, sin embargo solo el 25% de la población general la presenta. El HLA-B7 y el HLA-B14 también son comúnmente observados en la hemocromatosis**(14)**.

En relación al caso que presentamos, investigamos en nuestro medio la frecuencia de hemocromatosis primaria o secundaria y pudimos obtener la siguiente información: en nuestro servicio en los últimos 30 años hemos visto 2 casos secundarios a transfusiones repetidas**(15)**. En el servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital en los casos de autopsia en un lapso similar no han encontrado casos de hemocromatosis y solo han informado de un caso vivo que se acompañó de diabetes mellitus**(16)**. En pediatría encontramos la información de 3 casos de hemocromatosis neonatal de 210 autopsias de recién nacidos**(17)**.

Se ha encontrado un gen específico para ésta enfermedad, llamado HFE, que puede ser homo o heterocigoto. Los homocigotos presentan una mutación en la que existe una sustitución de una cisteína por una tirosina, en la posición 282 (C282Y) del HFE, se encuentra en más del 90% de los pacientes del norte de Europa y en el 64% de los pacientes italianos. Una segunda mutación con sustitución de histidina por ácido aspártico en el aminoácido 63(H63D). Solo C282Y homocigotos y posiblemente C282Y/H63D con componente heterocigoto pueden aumentar el riesgo clínico para sobrecarga de hierro**(18-23)**.

El mecanismo preciso de la mutación del gen HFE para la sobrecarga de hierro es desconocido, se ha demostrado que el gen HFE produce una molécula del CMH tipo I, ligado a beta 2 microglobulina y que se presenta en toda la superficie celular, la mutación C282Y puede intervenir con la expresión de la superficie celular, la eliminación de la beta 2 microglobulina desarrolla almacenamiento de hierro similar al visto en la hemocromatosis, con un incremento en la absorción intestinal y predominantemente hepatocelular. Esto postula que el estado C282Y homocigoto interfiere con la interacción entre el producto del gen HFE y la beta 2 microglobulina.

Clásicamente la hemocromatosis hereditaria crónica presenta las probandas 30s y 40s como la expresión fenotípica puede ser variable y depende de muchos factores, como la ingesta de alcohol, dieta rica en hierro**(8,22,23)**. Debido a que no todos los pacientes con sobrecarga de hierro presentan éstas mutaciones, deberán existir otros síndromes además de los relacionados al gen HFE**(24)**. Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome de hiperferritinemia con catarata sin sobrecarga de Fe por mutaciones de los elementos reguladores de hierro para la L-ferritina (IRE), que interfieren con la unión de las proteínas reguladoras de hierro**(25-27)**.

Los síntomas más comunes al momento del diagnóstico son: mareo, artralgias, impotencia o pérdida de la libido, los signos más comunes son hiperpigmentación dérmica, hepatomegalia, artritis, menos común CH, DM y rara vez cardiomiopatía**(28-30)(TABLA II)**.

TABLA II

## HEMOCROMATOSIS PATOGENESIS Y DIAGNOSTICO

	ADULTO JOVEN	ADULTO MAYOR
<b>PATOGENESIS</b>	*Acumulación de las reservas de hierro.	*Depósito de hierro en tejidos, principalmente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado.</li> <li>• Páncreas.</li> <li>• Piel.</li> </ul>
<b>LABORATORIO</b>	*Saturación de Transferrina <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masc. &gt;60%</li> <li>• Fem. &gt;50%</li> </ul> *Hierro sérico y transferrina en suero elevadas ó normales. <ul style="list-style-type: none"> <li>• *PFH normales o levemente alteradas.</li> </ul>	*Hierro sérico y transferrina elevadas con saturación elevada de la transferrina. <ul style="list-style-type: none"> <li>• *PFH alteradas.</li> <li>• *Hiperglicemia.</li> <li>• *Biopsia hepática, piel y otros con hemosiderosis.</li> <li>• *Investigación de los genes HFE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C282Y</li> <li>• H63D</li> </ul> </li> </ul>
<b>CUADRO CLINICO</b>	*Asintomático ó <ul style="list-style-type: none"> <li>• *Síntomas tempranos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgias</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Impotencia</li> </ul> </li> </ul>	*Sintomatología progresiva: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis.</li> <li>• Hiperpigmentación de piel</li> <li>• Dolor abdominal.</li> <li>• Datos clínicos de diabetes</li> </ul>

TOMADA DE: Powell LW, WB Saunders, 1994: 227-70(9).  
Crawford DH, Gastroenterology, 1998; 114: 1003-8(25)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el laboratorio el hierro sérico con índice de saturación de la transferrina mayor del 60% en el hombre y de 50% en la mujer es altamente específica para el diagnóstico de hemocromatosis en individuos asintomáticos. La ferritina frecuentemente se encuentra elevada, pero puede ser normal en pacientes jóvenes con carga de hierro mínima, histológicamente la biopsia de hígado nos proporciona el diagnóstico definitivo. El examen de DNA por PCR para demostrar las mutaciones C282Y y H63D es parte de la investigación molecular en estos casos**(6,31)( FIGURA 1)**.

Como tratamiento se recomienda las flebotomías repetidas para tratar de disminuir los niveles de hierro lo más rápido posible. Otros son los quelantes del hierro como la desferroxamina que van eliminando el hierro más lentamente, en infusión o subcutánea incrementa la eliminación urinaria de hierro, la mayor eficacia del goteo continuo es la exposición constante de los depósitos "lábilés" al quelante. La relación entre la excreción de hierro y el fármaco suministrado es lineal hasta una dosis de 1.5 a 2 gr/24 horas. Con este esquema es posible movilizar y excretar hasta 10 gr por año**(2,32-35)**.

## **PRESENTACION DE UN CASO**

Paciente de 59 años de edad mestizo, originario del D.F., sin antecedentes familiares de la enfermedad, niega consanguinidad, tabaquismo positivo desde hace 40 años, etilismo ocasional, transfusiones negadas. Inició 24 años antes con hiperpigmentación cobriza en piel y mucosas, empezando en la cara y generalizándose posteriormente. Recibió múltiples tratamientos y bloqueadores solares. Fue visto en endocrinología quien

En el laboratorio el hierro sérico con índice de saturación de la transferrina mayor del 60% en el hombre y de 50% en la mujer es altamente específica para el diagnóstico de hemocromatosis en individuos asintomáticos. La ferritina frecuentemente se encuentra elevada, pero puede ser normal en pacientes jóvenes con carga de hierro mínima, histológicamente la biopsia de hígado nos proporciona el diagnóstico definitivo. El examen de DNA por PCR para demostrar las mutaciones C282Y y H63D es parte de la investigación molecular en estos casos**(6,31)( FIGURA 1)**.

Como tratamiento se recomienda las flebotomías repetidas para tratar de disminuir los niveles de hierro lo más rápido posible. Otros son los quelantes del hierro como la desferroxamina que van eliminando el hierro más lentamente, en infusión o subcutánea incrementa la eliminación urinaria de hierro, la mayor eficacia del goteo continuo es la exposición constante de los depósitos "lábilés" al quelante. La relación entre la excreción de hierro y el fármaco suministrado es lineal hasta una dosis de 1.5 a 2 gr/24 horas. Con este esquema es posible movilizar y excretar hasta 10 gr por año**(2,32-35)**.

## **PRESENTACION DE UN CASO**

Paciente de 59 años de edad mestizo, originario del D.F., sin antecedentes familiares de la enfermedad, niega consanguinidad, tabaquismo positivo desde hace 40 años, etilismo ocasional, transfusiones negadas. Inició 24 años antes con hiperpigmentación cobriza en piel y mucosas, empezando en la cara y generalizándose posteriormente. Recibió múltiples tratamientos y bloqueadores solares. Fue visto en endocrinología quien

descartó enfermedad de Addison en septiembre de 1999. Ingresó a Hematología el 20/12/1999. Los exámenes iniciales: Hb 16.8 g/dL, Hto. 47 %, VGM 101 fL, HCM 35 pg, CMHbG 35 g/dL, leucocitos  $7,6 \times 10^9/L$ , neutrófilos 45 %, linfocitos 41 %, monocitos 8 %, eosinófilos 4 %, plaquetas  $117 \times 10^9/L$ , niveles de ferritina 2,300 ng/ml ( <400 ng/ml en masc. y <200 ng/ml en fem. ), hierro sérico 195 ug/dL ( 60-180 ug/dL), capacidad de fijación 63 ug/dL ( 150-300 ug/dL ), capacidad total de fijación 258 ug/dL ( 250-450 ug/dL ), saturación de transferrina 76% ( 20-60 % ). Genética: En cultivo de linfocitos de MO se encontró un cariotipo de 46 XY, en el estudio de PCR no se encontraron las mutaciones C282Y, ni la H63D del gen HFE. AMO: Normocelular y con megacariocitos moderadamente disminuidos, sin diseritropoyesis, en la cual se aprecia una cuenta diferencial normal, hemosiderina en MO intracelular y extracelular normal. Hemosiderina en orina positivo ++, TAC de abdomen con enfermedad hepática difusa. PFH del 14/03/2000 con BT 0.9 mg/dL, BD 0.3 mg/dL, PT 7.7 gr/dL, Alb. 2.9 gr/dL, TGO 143 UI/L, TGP 11 UI/L, FA 212 UI/L, DHL 152 UI/L, GGT 164 UI/L, Glucosa 95 mg/dL, Urea 26 mg/dL, Creatinina 0.9 mg/dL y Acido Úrico 4 mg/dL, BUN 12.6 mg/dL. Biopsia hepática del 29/08/2000 compatible con CH macro y micronodular con moderada hemocromatosis, en la biopsia de piel se observó hiperpigmentación de la capa basal y la tinción de Perls negativa.

Filtrado glomerular con intensidad de filtración de 84.99 ml/min con 75% de función. Serie ósea normal. Perfil serológico del 20/03/2001 para (Hepatitis B, SIDA, Brucelosis y Sífilis) negativo, para Hepatitis C positivo. La integración diagnóstica fue: Hemocromatosis secundaria asociada a cirrosis hepática por Hepatitis C.

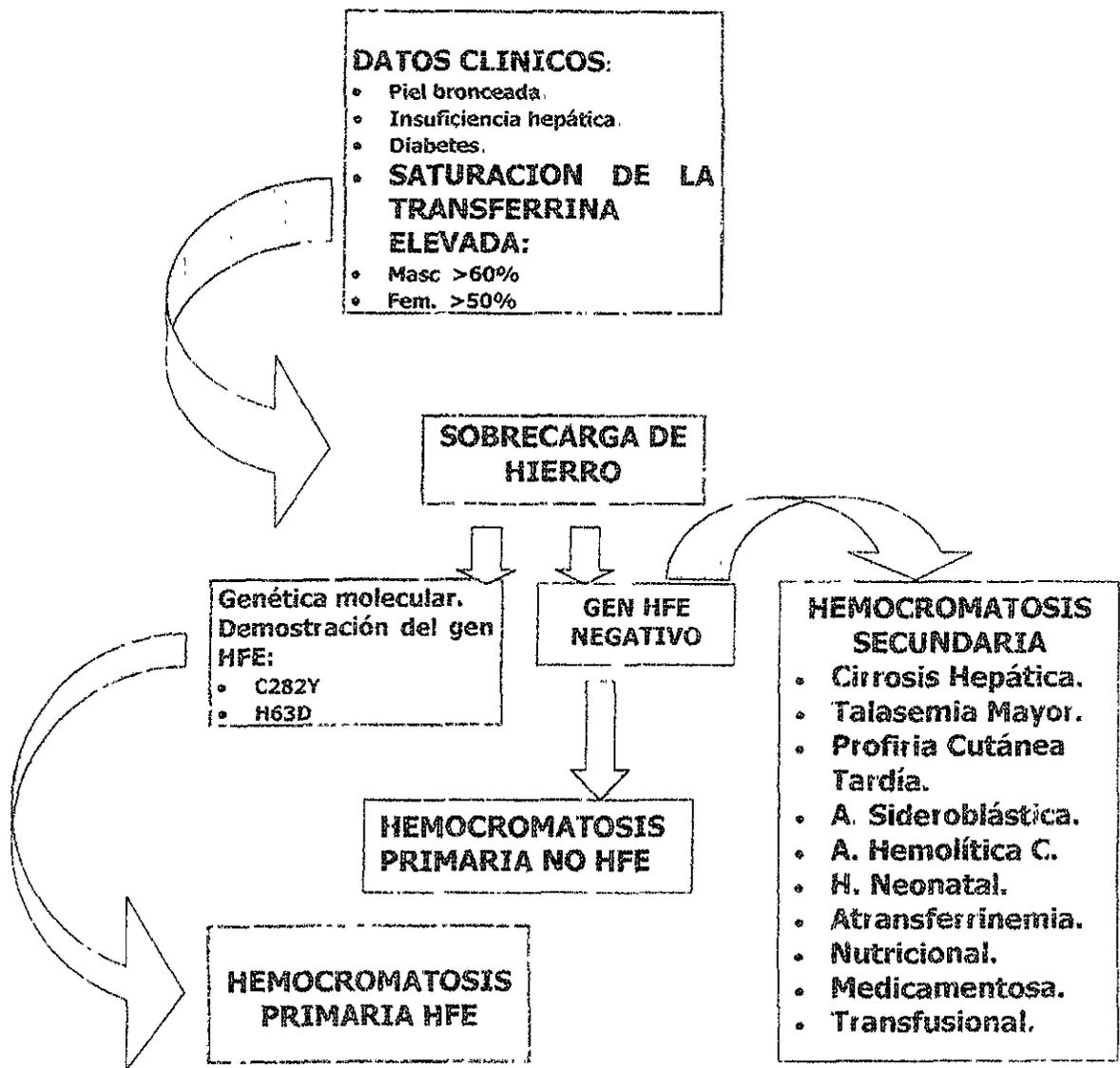
Inició tratamiento en agosto/2000 con flebotomías de 500 ml 2 veces a la semana en total 9 ocasiones y posteriormente cada 15 días. En octubre inicia con desferroxamina

500 mgs IV durante 3 días. El paciente evolucionó satisfactoriamente, refiriendo despigmentación de la piel sobre todo en cara y manos en un 25%**(Fig. 2 y 3)**. La BH del 20/03/2001, Hb 10.6 g/dL, Hto. 34 %, VCM 89 fL, HCM 27 pg, CMHG 31 g/dL, RDW 19 %, leucocitos  $5.9 \times 10^9/L$ , linfocitos 54 %, monocitos 7 %, plaquetas  $179 \times 10^9/L$ .

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

FIGURA 1

ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA HEMOCROMATOSIS



TESIS-CON FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un varón, mestizo en la 6ª década de la vida con diagnóstico de hemocromatosis, el cual por las características clínicas de piel cobriza de 24 años de evolución, hierro sérico elevado, índice de saturación de la transferrina de 76%, daño hepático con depósitos de hemosiderina y buena respuesta al tratamiento, cumple con los criterios de sobrecarga de hierro.

Inicialmente se había planteado el diagnóstico de enfermedad de Addison o alguna otra endocrinopatía con hiperpigmentación de la piel; sin embargo el servicio de endocrinología lo descartó al resultar normales sus estudios hormonales. El diagnóstico de hemocromatosis primaria se hizo inicialmente por falta de antecedentes, cuadro clínico y laboratorio de anemia sideroblástica, anemia hemolítica incluyendo talasemia, porfiria cutánea tardía, cirrosis hepática con sobrecarga de hierro que consideramos parte de la enfermedad, la médula ósea el hierro intracelular y extracelular normal, y la biopsia de piel no demostró depósitos de hemosiderina. Se investigó el gen HFE y sus variantes C282Y y H63D los cuales no se encontraron.

Finalmente llegó el resultado de la serología para hepatitis la que demostró ser portador del virus de la hepatitis C, el cual probablemente lo llevó a la cirrosis con sobrecarga de hierro.

Ahora bien, es muy raro que la cirrosis por hepatitis viral haga sobrecarga de hierro, ya diversos autores han comentado que debe existir otro factor local que desencadene la sobrecarga de hierro en el hígado y hace que se respeten otros tejidos(9).

Presentamos este caso poco común ya que en nuestra población mestiza muy ocasionalmente se presenta la sobrecarga de hierro incluyendo las formas secundarias, comparado con lo informado en la literatura que en los blancos es el desorden genético más común**(14)**.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Adams PC, Valberg LS. Evolving expression of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 1996; 16:47-54.
2. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Stromeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1996; 110:1107-1119.
3. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms and age in 410 patients with hemochromatosis. *Hepatology.* 1997; 25: 162-166.
4. Burke W, Thomas E, Khoury MJ. Hereditary hemochromatosis, gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA.* 1998;280:172-178.
5. Von Recklinghausen FD. *Über haemochromatosis.* Heidelberg: Taggeblatt (62) *Versammlung Dtsch Naturforsch Artze;* 1889: 324-5.
6. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 925-931.
7. Sheldon JH, *Haemochromatosis.* London: Oxford Univ Pr;1935.
8. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. *Gut.* 1976; 2:332-4.
9. Powell LW, Jazwinska E, Halliday JW. Primary iron overload. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, eds. *Iron metabolism in Health and Disease.* Philadelphia: WB Saunders; 1994: 227-70.

10. Maher J, Zia S, Tzagarakis C. Acetaldehyde-induced stimulation of collagen synthesis and gene expression is dependent on conditions of cell culture: studies with rat lipocytes and fibroblast. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994; 18: 403-409.
11. Maher J, Tzagarakis C, Gimenez A, et al. Malondialdehyde stimulates collagen productions by hepatic lipocytes only upon activation in primary culture. *Alcohol Alcohol.* 1994; 29: 605-610.
12. Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, et al. The lipid peroxidation end product 4-hydroxy-2-3-nonenal up-regulates transforming growth factor beta-1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J.* 1997; 11: 851-857.
13. Parola M, Muraca R, Dianzani I, et al. Vitamin e dietary supplementation inhibits transforming growth factor beta-1 gene expression in the rat liver. *FEBS Lett.* 1992; 308: 267-270.
14. Seamark C, Hutchinson M. Should asymptomatic haemochromatosis be treated? *BMJ.* 2000; 320:1314-7.
15. Gutiérrez RM, Vargas TS: comunicación personal.
16. Valdéz E, Chávez LG. Diabetes Mellitus e hiperpigmentación cutánea generalizada. *Rev Fac Med UNAM.* 1999; 42: 244-249.
17. Rodríguez A, García GR, Siordia GA, Fernan F, Cantu MA, Tejeda S. Hemocromatosis neonatal. Informe de 3 casos de autopsia. *Rev Inv Clin Mex.* 1999;51: 81-87.
18. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield f, Pyper WR, Webb SI, Powell LW, Morris CP, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet.* 1996; 14: 251-252.

19. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, Girelli D, et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian Hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet.* 1997; 60:828-832.
20. Shaheen NJ, Bacon BR, Grimm IS. Clinical characteristic of hereditary hemochromatosis patients who lack the C282Y mutation. *Hepatology.* 1998; 28: 526-529.
21. Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, et al. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 2492-7.
22. Beutler E, Gelbart T, West C, et al. Mutation analysis in hereditary hemochromatosis. *Blood Cell Mol Dis.* 1996; 22: 187-94.
23. Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A, et al. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta-2 microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem.* 1997; 272: 14025-8.
24. Bergamaschi G. Molecular basis of new disorders of iron metabolism in man. *J Hematol.* 1999; 84: 21-22.
25. Girelli D, Olivieri O, De Franceschi L, et al. A linkage between hereditary hyperferritinemia not related to iron overload and autosomal congenital cataract. *Br J Hematol.* 1995; 90: 931-934.
26. Arosio C, Fossati L, Vigano M, Trombini P, Cazzaniga G, Piperno A. Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome: a novo mutation in the iron responsive element of the L-ferritin gene. *Haematologica.* 1999; 84: 560-561.
27. Ciciliano M, Zecchina G, Roetto A, et al. Recurrent mutations in the iron regulatory element of L-ferritin in hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *Haematologica.* 1999; 84: 489-492.

28. Crawford DH, Jazwinska EC, Cullen LM, Powell LM. Expression of HLA-linked hemochromatosis subjects homozygous or heterozygous for the C282Y mutation. *Gastroenterology*. 1998;114: 1003-8.
29. Brittenham GM, Franks AL, Rickles FR. Research priorities in hereditary hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 1998;129: 993-996.
30. Himmelmann A, Fehr J. Cloning of the hereditary hemochromatosis gene: Implications for pathogenesis, diagnosis, and screening. *J Lab Clin Med*. 1999; 133: 229-36.
31. Looker AC, Johnson CL. Prevalence of elevated serum transferrin saturation in adults in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 1998; 129: 940-945.
32. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985;313: 1256-1262.
33. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1991; 101: 368-372.
34. Press RD. Hereditary hemochromatosis: Impact of molecular and iron-based testing on the diagnosis, treatment, and prevention of a common, chronic disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123: 1053-1059.
35. Heishko C, Weatherall DJ. Iron-chelating therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1988;26:303-304.
36. Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis: diagnosis and management in the gene era. *Liver*. 1999; 19: 73-80.