

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD “LA RAZA”

**“MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON
HEMOCROMATOSIS PRIMARIA”**

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:
DRA. TERESA ALVAREZ CISNEROS

ASESOR: DRA. OLGA VERA LASTRA

MÉXICO, D.F.

2010



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.

REGISTRO 2009-3501-31

DRA. TERESA ALVAREZ CISNEROS

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
Profesor Titular del curso universitario

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	9
CONCLUSIONES.....	10
BIBLIOGRAFÍA.....	11
ANEXOS.....	14

RESUMEN

Manifestaciones clínicas en hemocromatosis primaria

El término hemocromatosis se refiere a todas aquellas enfermedades con sobrecarga de hierro. Algunas de ellas se originan sin causa subyacente, a estas se les designa como primarias. No hay datos epidemiológicos en México de la enfermedad, sin embargo en el norte de Europa se ha calculado que dependiendo del país afecta a 1 de 200 a 1 de 400 habitantes. **Objetivo:** Describir las principales manifestaciones clínicas de hemocromatosis primaria. **Material y Metodos** En el servicio de Medicina Interna realizamos un estudio descriptivo de los casos diagnosticados con este padecimiento análisis estadístico: estadística descriptiva **Resultados:** Las manifestaciones clínicas fueron: hepatomegalia (1), transaminasemia asintomática (2), diabetes e hiperpigmentación (3), miocardiopatía dilatada (4), diabetes y hepatomegalia (5) y la única mujer inició con ataque al estado general(6). Solo un paciente murió por insuficiencia cardíaca, el resto se mantienen en vigilancia. El tratamiento dietético se implementó en todos los casos, tres de los pacientes han recibido flebotomías periódicas manteniendo hemoglobina entre 10-12. **Conclusiones:** La hemocromatosis primaria es un padecimiento genético con múltiples manifestaciones clínicas poco específicas cuyo tratamiento oportuno previene y mejora el desarrollo de complicaciones. *Palabras Clave: Hemocromatosis,*

SUMMARY

Clinical manifestations of hereditary hemochromatosis

The term hemochromatosis refers to all of those diseases with iron overload. Some of them have underlying causes, but others are associated to genetic mutations, these last ones are grouped by the term primary hemochromatosis. In Mexico there are no epidemiological records of the disease, in northern Europe it has been calculated a prevalence of 1 in 200 or 1 in 400 depending on the region. Objective: To describe the main clinical signs and symptoms of primary hemochromatosis. Material and Methods: We reviewed the six cases of genetically diagnosed primary hemochromatosis in the Internal Medicine department. Results: the clinical manifestations at the moment of diagnosis were, for one patient hepatomegaly, other had asymptomatic transaminasemia, the next one had heart failure, the fifth was diagnosed with diabetes and hyperpigmentation, and the only women in the study had malaise. In time just one patient died because of cardiac disease, the rest are receiving treatment with diet and phlebotomy maintaining hemoglobin in the range of 10-12 gr/dl. Conclusions: Primary hemochromatosis is a genetic disorder with multiple clinical features that are non specific, diagnosis with iron tests and genetic mapping is easy and not very expensive. Giving early treatment prevents and reverts some of the complications of the disease, so the clinician must have in mind this condition as a differential diagnosis for diabetes, heart failure, hyperpigmentation, cirrhosis and even malaise.

Key words: hemochromatosis

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Definición.

El término hemocromatosis se refiere a todas aquellas enfermedades con sobrecarga de hierro. Algunas de ellas se originan sin causa subyacente, a estas se les designa como primarias.¹

Epidemiología.

No hay datos epidemiológicos en México de la enfermedad, sin embargo en el norte de Europa se ha calculado que dependiendo del país afecta a 1 de 200 a 1 de 400 habitantes.²

Importancia

Debido a que es una enfermedad de baja prevalencia en nuestro país, es una enfermedad que no se toma en cuenta dentro de diagnósticos diferenciales de hepatopatía, diabetes o miocardiopatía.

El hierro se absorbe principalmente en el intestino delgado gracias a la apotransferrina secretada por el hígado la cual se fija tanto al hierro como a la hemoglobina y mioglobina de la carne. El hierro en forma ferrosa entra a la superficie luminal por el transportador de metal divalente 1 (DMT1)¹⁻³. En el estado ferrico, el hierro debe ser reducido antes de atravesar la membrana por un citocromo intestinal que funciona como un a ferrireductasa al cual se le ha designado DCYTB⁴. A la combinación de apotransferrina con hierro en forma ferrosa se le llama transferrina. La transferrina se une a los receptores de las células del epitelio intestinal y mediante pinocitosis se absorbe en las células epiteliales y se libera del lado próximo a la sangre dando así la transferrina plasmática. Los niveles séricos de hierro se mantienen por esta modulación intestinal de absorción. La excreción del metal no es regulada, por lo que la patogenia en la sobrecarga de hierro, como se puede inferir se debe a alteraciones en la modulación intestinal. La absorción del metal es extremadamente lenta con una intensidad máxima de unos pocos miligramos al día por lo que cuando hay cantidades muy grandes de hierro en los alimentos solo se pueden absorber pequeñas porciones. Cuando el organismo se encuentra saturado de forma que toda la apoferritina de las áreas de depósito de hierro se ha combinado ya con él, la absorción intestinal del mismo se reduce muchísimo, esto ocurre porque cuando casi toda la apoferritina del cuerpo se ha saturado, es difícil para la transferrina liberar hierro a otros tejidos, por lo que esta casi por completo unida a este y no acepta más de las células endoteliales intestinales. Por otro lado el hígado reduce la formación de apotransferrina, disminuyendo así la concentración de esta molécula transportadora y se estimula la síntesis y liberación de hepcidina. La hepcidina es un péptido parecido a la defensina codificado por el gen del péptido antimicrobiano de hepcidina (HAMP), tiene 25 aminoácidos y tiene regulación a la alta por la sobrecarga de hierro y por las citocinas IL-1 e IL-6. Se difunde interactuando con la ferroportina (su receptor) expresada en las superficies de macrófagos ricos en hierro y células intestinales. Como resultado de esta interacción la ferroportina se degrada y el hierro que no se necesita se queda en la célula en forma de ferritina. La regulación de la hepcidina se da principalmente por la hemojuvelina (HJV) La hepcidina y la hemojuvelina son dos proteínas que juegan un papel muy importante en la homeostasis del hierro y

que fueron descubiertas gracias al estudio genético de la hemocromatosis juvenil. El locus de la hepcidina está ligado en la mayoría de los casos de hemocromatosis primaria al locus de la hemojuvelina situado en el cromosoma 1q21⁵. El gen de la hemojuvelina, llamado HFE2 se expresa en músculo esquelético, hígado y corazón. En los casos en los que no hay una respuesta adecuada a la hepcidina, el hierro se acumula, esto ha sido demostrado tanto en ratones knock out como en seres humanos homocigotos a mutaciones de hepcidina. La deficiencia de ferroportina (el receptor de hepcidina), también produce sobrecarga de hierro. Deficiencias del HFE, el receptor de transferrina 2 y de la hemojuvelina también causan hemocromatosis primaria pero porque falla la respuesta de la hepcidina a la acumulación de hierro. Por lo que tanto la falla para producir hepcidina como la falla de la hepcidina a unirse a su receptor son las causas más comunes de hemocromatosis primaria, sin embargo se desconoce el porqué la disminución de los niveles de ferroportina resulta también en sobrecarga de hierro. Se esperaría que a la menor concentración de canales de hierro habría disminución de la concentración sérica del mismo. Las dos mutaciones más frecuentes del HFE son polimorfismos que se manifiestan con mucha frecuencia en el norte de Europa. La mutación c.845G A (C282Y) HFE es la principal causa de hemocromatosis primaria, se cree que tiene de 1000-3000 años y que la población afectada es aquella descendiente de los celtas⁶ El hierro retenido en hemocromatosis primaria se deposita principalmente en las células parenquimatosas con acumulación retículoendotelial ocurriendo en las fases tardías de la enfermedad⁷. Esto contrasta a sobrecarga de hierro por transfusiones en las que los depósitos ocurren inicialmente en las células reticuloendoteliales y luego en las células del parénquima. Las manifestaciones de acumulación de hierro incluyen, enfermedad hepática, pigmentación de la piel, diabetes mellitas, artropatía, impotencia en hombres, cardiomegalia con o sin insuficiencia cardíaca. Las siguientes anomalías son las más frecuentes⁸:

0. Alteración de las funciones hepáticas — 75 por ciento

.Debilidad y letargia — 74 por ciento

.Hiperpigmentación de la piel — 70 por ciento

.Diabetes mellitus — 48 por ciento

.Artralgias — 44 por ciento

.Impotencia en hombres— 45 por ciento

.Alteraciones electrocardiográficas — 31 por ciento

La hiperpigmentación de la piel refleja una combinación de depósito de hierro y melanina. La triada clásica de cirrosis, diabetes e hiperpigmentación (Diabetes bronce) ocurre de forma tardía en la enfermedad. En ese tiempo el contenido de hierro puede ser de hasta 20 gr (más de cinco veces de lo normal). En dos estudios de EU aproximadamente el 75% de los pacientes fueron asintomáticos en la presentación con una baja incidencia de cirrosis, diabetes o hiperpigmentación⁹⁻¹⁰. El depósito progresivo de hierro se asocia con hepatomegalia, incremento de las enzimas hepáticas y posteriormente fibrosis y cirrosis¹¹⁻¹². La reversibilidad de estos cambios después de la remoción terapéutica de hierro es mayor mientras se realice tempranamente en el curso de la enfermedad pero puede ocurrir incluso en pacientes con cirrosis y várices esofágicas¹³. El carcinoma hepatocelular es una de las complicaciones más serias de el depósito de hierro en el hígado¹³⁻¹⁷. Hay varios estudios que demuestran el incremento de esta enfermedad en pacientes con HH desde 20 veces más que en la población normal. La diabetes mellitus se presenta en

aproximadamente 50% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria sintomática. Se debe a la acumulación de hierro en el páncreas. Al parecer este defecto es selectivo para las células beta. Hay disminución en la producción de insulina y péptidos C, pero la función de las células alfa continua al parecer intacta puesto que los niveles de glucagon son similares a los de los pacientes con DM 1 Diabetes mellitus¹⁸. Los pacientes con hemocromatosis hereditaria y diabetes que requieren insulina pueden notar cierta disminución en los requerimientos posterior al retiro de la cantidad excesiva de hierro como tratamiento. Se cree que sería conveniente evaluar niveles de saturación de transferrina en todos los pacientes diabéticos para descartar hemocromatosis.¹⁹⁻²⁰. Aunque es cierto que la mayoría de los pacientes con hemocromatosis que tienen diabetes secundaria generalmente cursan con enfermedad hepática e hiperpigmentación de la piel.²¹ También se asocia a artropatía. Esta en todo su espectro desde a enfermedades por depósitos como pseudogota, condrocalcinosis y artropatía crónica.²²⁻²⁴. La importancia de la acumulación de hierro en los tejidos articulares es similar a la que ocurre en los pacientes con hemosiderosis por transfusión y en pacientes con artritis hemofílica. Se asocia a cambios radiológicos como osteofitos en gancho en las articulaciones metacarpofalángicas y a encuadramiento de los huesos. En contraste a las otras manifestaciones, la artropatía no responde a la remoción de hierro. La cardiomiopatía dilatada puede ser también consecuencia de depósito de hierro en el miocardio, esta puede manifestarse como insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción como enfermedad del nodo sinusal²⁵⁻²⁸. En el pasado la enfermedad cardíaca era la manifestación inicial en pacientes con hemocromatosis hasta en un 15%. La sobrecarga de hierro también se puede detectar por resonancia magnética cardiovascular. Si no es diagnóstica se puede realizar biopsia endomiocárdica.²⁶⁻²⁸ Debido al depósito de hierro en la hipófisis, esto lleva a disminución de hormonas tiroideas. La anomalía endocrina más frecuente en hemocromatosis es hipogonadismo secundario originando disminución de la libido e impotencia en hombres.^{29,30} El tratamiento como la flebotomía tiene muchos beneficios como ya comentábamos, la reducción de várices y de fibrosis hepática, la reversibilidad de la disfunción ventricular y en algunos casos reversión del hipogonadismo en hombres.³¹⁻³³ La forma más fácil, barata y efectiva de remover el hierro acumulado en una persona sin anemia es por una flebotomía terapéutica. Cada 500ml de sangre removida contiene de 200-250mg de hierro. Para poder reemplazar la hemoglobina perdida, el cuerpo utiliza los depósitos de hierro reduciendo la sobrecarga. Entonces en un paciente con hemocromatosis hereditaria y un estimado de 10 gramos de hierro depositado, una flebotomía por semana por 50 semanas debe repletar completamente los depósitos del paciente. Se debe realizar un calendario de flebotomías de mantenimiento manteniendo la concentración de ferritina en 50ng/ml o menos. La mayoría de los pacientes requieren una flebotomía de 500ml cada 2-4 meses. La quelación del hierro con deferoxamina mejora el estado clínico del paciente, sin embargo casi nunca es utilizada por el bajo costo y gran efectividad de la flebotomía³⁶.

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVOS

a. Objetivo general:

Describir las manifestaciones clínicas de hemocromatosis primaria.

b) Objetivos específicos:

i. Determinar cual fue la manifestación clínica más frecuente al diagnóstico en pacientes con hemocromatosis primaria.

ii. Describir el curso clínico de la enfermedad.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional abierto de los casos de hemocromatosis atendidos en el Departamento de medicina Interna durante el periodo del 1° de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2008.

Se incluyeron paciente con diagnostico establecido de hemocromatosis en base a manifestaciones clínicas y estudio de mapeo genético, individuos mayores de 18 años y con expediente clínico completo.

Se excluyeron a pacientes con enfermedades crónicas de etiología probablemente diferente que causaran daño a órganos como corazón, riñón, hígado y articulaciones o con expedientes incompletos y a los que les faltara la determinación de genotipo.

Se revisó cada uno de los expedientes dentro del archivo del hospital y se evaluó: el porcentaje de saturación de transferrina, el índice de saturación de hierro, la capacidad de fijación de hierro, los niveles de hierro sérico y los niveles de ferritina, graficándolos por paciente. Posteriormente fueron analizadas las manifestaciones clínicas que condicionaron la atención del paciente: insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, hiperpigmentación, diabetes, alteraciones articulares, fatiga y cansancio, detectando así los síntomas o signos que llevaron al diagnóstico realizando gráficas para poder ver cual manifestación fue la más común. Posteriormente se revisó que otras manifestaciones se presentaron durante el curso de la enfermedad hasta ahora así como el tratamiento empleado y el resultado final.

El análisis de los resultados fue estadística descriptivo: promedios y desviación estándar, de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables del estudio.

RESULTADOS

Dentro de los registros del servicio de medicina interna en los últimos cinco años solamente se han presentado seis casos de hemocromatosis primaria. Los seis casos fueron incluidos en el estudio siendo 1 5 hombres y 1 mujer con edades entre 22-64 años con un promedio de 48.6 años. Cuatro pacientes eran mestizos mexicanos sin ancestros del norte de Europa tres generaciones previas. Los dos restantes eran padre e hijo descendientes de familiares noruegos. En cinco de los seis casos se realizó el análisis molecular de amplificación de DNA para la mutación C282Y siendo positiva y uno de los pacientes mostró tener el genotipo combinado C282Y/H63D. Los estudios de laboratorio iniciales mostraron un hierro sérico en ug/dl de 520, 610, 191,214, 227 y 354 respectivamente, unos índices de saturación en % de 90,85,63,67,69.4 y 60, capacidad total de fijación en ug/dl de 390,400,470, 450, 327 y 363 y transferrina de 312, 233,318,309,345 y 280 y la ferritina de 1050,1127,588, 428,150 y 410. La media al diagnóstico de los niveles de hierro sérico 352.666, de índice de saturación fue de 72.4%, de capacidad total de fijación fue de 400ug/dl, de transferrina de 299.5, de ferritina de 625.5ng/ml. Obtuvimos medianas de 290 ug/dl en el caso de hierro sérico, en el índice de saturación de 68.2%, en la capacidad de fijación de 395 ug/dl, transferrina de 310, ferritina de 508. Se calcularon intervalos de variación siendo este en el nivel hierro serico de 419, en el caso de índice de saturación de 30%, en la capacidad total de fijación 143ug/dl, en la transferrina 112 y en los niveles de ferritina de 977ng/ml. Las varianzas calculadas fueron de 31,075.862 en el caso del hierro sérico, 149.748 para el índice de saturación, en el caso de la capacidad total de fijación de 2,799.6, transferrina de 694.3, ferritina de 68431.4. Por último las desviaciones estandar calculadas fueron de 176 para el hierro sérico, para el índice de saturación de 12.23, para la capacidad total de fijación de 52.9, para la transferrina de 26.3 y para la ferritina de 784.4 Las manifestaciones clínicas al diagnóstico fueron hepatomegalia en el paciente uno, transaminasemia asintomática en el paciente 2, diabetes e hiperpigmentación en el paciente tres, miocardiopatía dilatada en el paciente cuatro, diabetes y hepatomegalia en el paciente cinco y la única mujer presentó de forma inicial solamete ataque al estado general. Al realizar la revisión a lo largo del tiempo encontramos que actualmente tres son portadores de diabetes, dos de cirrosis, tres de hiperpigmentación, uno es portador de hipotiroidismo y artritis y otro tiene hipogonadismo asociado. Solamente un paciente murió debido a insuficiencia cardiaca y el resto se mantienen en vigilancia. El tratamiento dietético se implementó en todos los casos, cinco de los pacientes han recibido flebotomías periódicas manteniendo hemoglobina entre 10-12.

DISCUSION

Este estudio es una descripción de pacientes con hemocromatosis primaria, se enfocó en forma principal a las manifestaciones clínicas que llevaron al diagnóstico y las que se presentaron en el curso de la enfermedad. Se llevo a cabo puesto que en nuestro país no hay datos epidemiológicos de esta enfermedad y consideramos que se pasa por alto al realizar diagnósticos diferenciales de ciertos síndromes clínicos.

En la literatura se calcula que el 80-90% de los pacientes con hemocromatosis primaria son portadores de la homocigosidad del C282Y⁶, en los pacientes de esta serie de casos 84% la presentaron concordando así con el patrón descrito. En nuestra serie el otro 16% fue portador de la segunda mutación más frecuente, la heterocigosidad C282Y/H63D³⁷⁻³⁸.

Calculamos la media al diagnóstico de los niveles de hierro sérico 352.666, se reporta un rango normal de 60-180, en estudios de pacientes asintomáticos de 150-280 y en estudios de pacientes con hemocromatosis sintomáticos de 180-300, siendo así nuestra media incluso más alta que la de los reportes literarios².

Se calculó también la media del índice de saturación al diagnóstico siendo esta de 72.4% reportándose en la literatura un porcentaje normal de 20-45% uno en pacientes portadores asintomáticos de 45-100% y en pacientes sintomáticos de 80-100%².

En cuanto a los niveles de transferrina, nuestra media fue de 299.5mg/dl siendo el rango normal de 220-410, en los pacientes asintomáticos de 200-280 y en los pacientes con manifestaciones clínicas se reporta en 200-300.²

Por último obtuvimos una media de niveles de ferritina de 625.5ng/ml, cuando el rango normal es de 15-200ng/ml en patients asintomáticos de 150-1000 y en pacientes sintomáticos de 500-6000.²

Decidimos calcular otras medidas de resumen encontrando medianas de 290 ug/dl en el caso de hierro sérico, en el índice de saturación de 68.2%, en la capacidad de fijación de 395 ug/dl, transferrina de 310, ferritina de 508, también los intervalos de variación siendo este en el nivel hierro sérico de 419, en el caso de índice de saturación de 30%, en la capacidad total de fijación 143ug/dl, en la transferrina 112 y en los niveles de ferritina de 977ng/ml, las varianzas calculadas fueron de 31,075.862 en el caso del hierro sérico, 149.748 para el índice de saturación, en el caso de la capacidad total de fijación de 2,799.6, transferrina de 694.3, ferritina de 68431.4 y por último, las desviaciones estándar calculadas fueron de 176 para el hierro sérico, para el índice de saturación de 12.23, para la capacidad total de fijación de 52.9, para la transferrina de 26.3 y para la ferritina de 784.4. Con esto podemos observar que los niveles de ferritina, así como el índice de saturación son pruebas fáciles de realizar que orientan al diagnóstico de una forma sencilla y barata⁹⁻¹⁰. Ante manifestaciones clínicas sospechosas los estudios del hierro pueden ayudar para realizar el diagnóstico diferencial.

En cuanto a las manifestaciones clínicas se refiere encontramos que un paciente presento al inicio hepatomegalia, a este se le realizó una resonancia magnética encontrando al inicio el hígado negro tal cual se reporta en la literatura indicando sobrecarga de hierro y datos de falla hepática³⁸.

El segundo paciente fue diagnosticado debido a un cuadro de transaminasemia asintomática, se realizaron los estudios ya comentados de hierro encontrando datos sugestivos y al realizar el genotipo se encontró homocigoto para el C282Y. En pacientes con familiares con hemocromatosis, se sugiere escrutinio con pruebas séricas de hierro, transferrina y ferritina, así fue como se diagnosticó a este paciente aún asintomático⁶.

El tercer paciente fue diagnosticado ya con diabetes e hiperpigmentación, desgraciadamente cuando no se tienen antecedentes familiares de la enfermedad, es más probable que el diagnóstico se realice ya cuando hay secuelas o daño orgánico⁶.

El cuarto mostraba datos de insuficiencia cardiaca, incluso fue necesario la realización de biopsia puesto que se sospechaba alguna otra enfermedad causal de cardiomiopatía como sarcoidosis, amiloidosis o incluso Gaucher³⁹.

El penúltimo paciente también fue diagnosticado ya portador de diabetes y hepatopatía, dos de las complicaciones más frecuentes de esta enfermedad según la literatura⁸.

La única mujer del estudio fue diagnosticada en estudios de rutina debido a ataque al estado

general esta es la manifestación clínica más frecuentemente encontrada¹¹.

En el curso clínico todos mejoraron con el tratamiento, sin embargo el paciente cuatro murió por insuficiencia cardíaca.

En contraste con la literatura que reporta una incidencia de diabetes del 48% , de cirrosis del 75%, de hiperpigmentación de 75%, debilidad y letargia 74%,artralgias de 44%, impotencia 45% y alteraciones electrocardiográficas 31% ⁸, el 60% de nuestros pacientes son portadores de diabetes, 40% de los pacientes en la serie tienen cirrosis, 60% hiperpigmentación, 20% de hipotiroidismo y artritis y 20% tiene hipogonadismo asociado. El tratamiento dietético se implementó en todos los casos, tres de los pacientes han recibido flebotomías periódicas manteniendo hemoglobina entre 10-12 como recomiendan los estudios internacionales³⁶.

CONCLUSIONES

La hemocromatosis primaria es una enfermedad poco común en nuestro país. El diagnóstico se realiza por medio de pruebas séricas de hierro y por mapeo genético. Tiene manifestaciones clínicas y complicaciones muy variadas las cuales pueden prevenirse con el tratamiento adecuado. Como pudimos ver en los resultados tres de los seis casos que presentamos son actualmente portadores de diabetes, otros tres de hiperpigmentación y dos de cirrosis, solamente uno falleció por insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

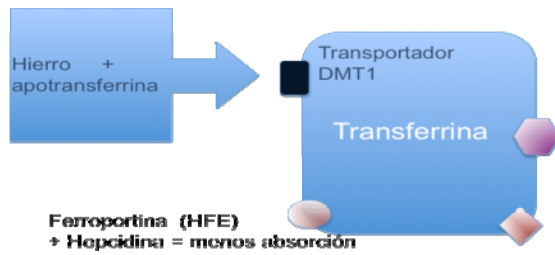
1. Beutler E, Hemochromatosis: Genetics and pathophysiology. *Annu. Rev. Med* 2006. 57 331-47
2. Bacon B. Hemochromatosis: Diagnosis and management. *Gastroenterology* 2001;120:718-725
3. Gunshin H, Mackenzie B, Berger U, Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. 1997 *Nature* 388:482-88
4. Latunde-Dada GO, Van der Westhuizen J, Vulpe CD, et al. Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (DCYTB) in iron metabolism. 2002 *Blood Cells Mol. Dis.* 29: 356-60
5. Aurora Navajas Alteraciones del Metabolismo del Hierro, Unidad de Hematología pediátrica, 2007 Barkalado Bizkaia. P 2
6. Zoller H., Cox T, Hemocromatosis: Genetic testing and Clinical practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:945-958
7. Cairo, G, Recalcati, S, Montosi, G, et al. Inappropriately high iron regulatory protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis. *Blood* 1997; 89:2546.
8. Niederau, C, Strohmeyer, G, Stremmel, W. Epidemiology, clinical spectrum, and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356:293.
9. Adams, PC, Kertesz, AE, Valberg, LS. Clinical presentation of hemochromatosis: A changing scene. *Am J Med* 1991; 90:445.
10. Bacon, BR, Sadiq, SA. Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:784.
11. Adams, PC, Deugnier, Y, Moirand, R, Brissot, P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 25:162.
12. Fracanzani, AL, Fargion, S, Romano, R, et al.. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995; 22:1127.
13. Falize, L, Guillygomarc'h, A, Perrin, M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: A study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44:472.

14. Fargion, S, Fracanzani, AL, Piperno, A, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994; 20:1426.
15. Deugnier, YM, Guyader, D, Crantock, L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: A clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104:228.
16. 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.
17. Niederau, C, Fischer, R, Purschel, A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107.
18. Nelson, RL, Baldus, WP, Rubenstein, AH, et al. Pancreatic alpha-cell function in diabetic hemochromatotic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:412.
19. Frayling, T, Ellard, S, Grove, J, et al. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 351:1933.
20. Sampson, MJ, Williams, T, Heyburn, PJ, et al. Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes. *J Lab Clin Med* 2000; 135:170.
21. O'Brien, T, Barrett, B, Murray, DM, et al. Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for haemochromatosis. *Diabetes Care* 1990; 13:532.
22. Jones, AC, Chuck, AJ, Arie, EA, et al. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22:188.
23. Sinigaglia, L, Fargion, S, Fracanzani, AL, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997; 24:1809.
24. Ines, LS, da Silva, JA, Malcata, AB, Porto, AL. Arthropathy of genetic hemochromatosis: a major and distinctive manifestation of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:98.
25. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-1994. A 25-year-old man with the recent onset of diabetes mellitus and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1994; 331:460.
26. Rivers, J, Garrahy, P, Robinson, W, Murphy, A. Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis. *Am Heart J* 1987; 113:216.

27. Easley, RM, Schreiner, BF, Yill, PN. Reversible cardiomyopathy associated with hemochromatosis. *N Engl J Med* 1972; 287:866.
28. Rahko, PS, Sclerni, R, Uretsky, BF. Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:436.
29. Kelly, TM, Edwards, CQ, Meikle, AW, et al. Hypogonadism in hemochromatosis: Reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984; 101:629.
30. Walton, C, Kelly, WF, Laing, I, Bullock, DE. Endocrine abnormalities in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1983; 52:99.
31. Kelly, TM, Edwards, CQ, Meikle, AW, et al. Hypogonadism in hemochromatosis: Reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984; 101:629.
32. Siemons, LJ, Mahler, C. Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: Recovery of reproductive function after iron depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:585.
33. Cundy, T, Butler, J, Bomford, A, Williams, R. Reversibility of hypogonadotropic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. *Clin Endocrinol* 1993; 38:617.
34. Bulaj, ZJ, Ajioka, RS, Phillips, JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1529.
35. Barton, JC, McDonnell, SM, Adams, PC, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129:932.
36. Arena, R., Shizukuda, Y., Bolan, C., Tripodi D, Yau Y., Smith K., Phlebotomy Improves the Oxygen Uptake Efficiency Slope in Asymptomatic Hereditary Hemochromatosis Subjects *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 40(5) Supplement 1:S30-S31, May 2008.
37. Loréal O, Ropert M, Mosser A, Déhais V, Deugnier Y, et al. Pathophysiology and genetics of classic HFE (type 1) hemochromatosis] 2007 Sep;36(9 Pt 2):1271-7. Epub 2007 May 22
38. Pietrangelo A. Hemochromatosis: An endocrine liver disease, *Hepatology* 2007;47:1291-1301.
39. Stöllberger C, Finsterer J. Extracardiac medical and neuromuscular implications in restrictive cardiomyopathy *Clin Cardiol*. 2007 Aug;30(8):375-80

ANEXOS

Anexo 1. Esquema de absorción normal de hierro



Anexo 2. Formato de recolección de datos.

Número del paciente

Edad

Género

Motivo de consulta al inicio

Exámenes generales iniciales

- Hb
- Sat Transferrina
- TGO
- TGP
- GGT
- Gluc
- Na
- K
- Cl
- Tipo de mutación

Manifestaciones clínicas a lo largo del tiempo:

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia cardiaca
- Diabetes Mellitus
- Artropatía
- Hiperpigmentación

Tratamiento utilizado

Duración de tratamiento

Complicaciones durante el tratamiento

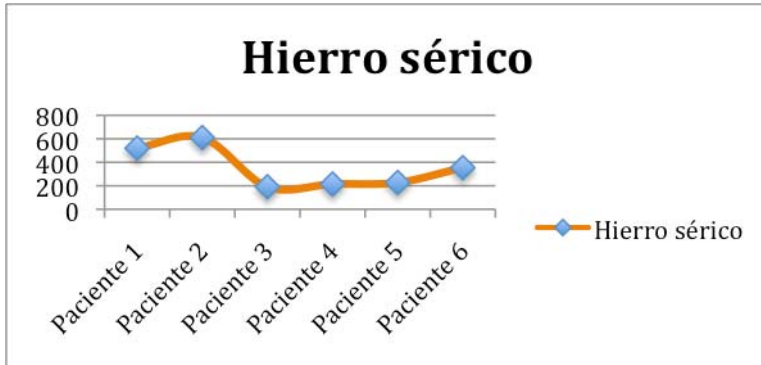
Anexo 3.

Tabla de estudios de laboratorio

Casos	Hierro sérico (49-181) ug/dl	Índice de saturación (20-50%)	Capacidad total de fijación (250-450)ug/dl	Transferrina	Ferritina (10-300)ng/ml
1	∞ 520	90%	390	312	1050
2	∞ 610	85%	400	233	1127
3	∞ 191	63%	470	318	588
4	∞ 214	67%	450	309	428
5	∞ 227	69.4%	327	345	150
6	∞ 354	60%	363	280	410

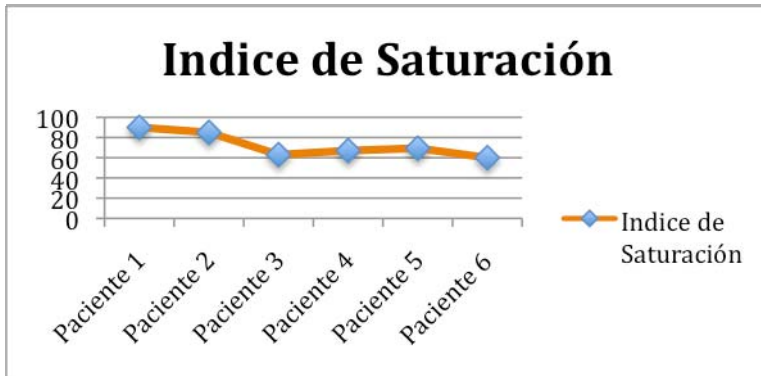
Anexo 4

Gráfica de niveles de hierro sérico



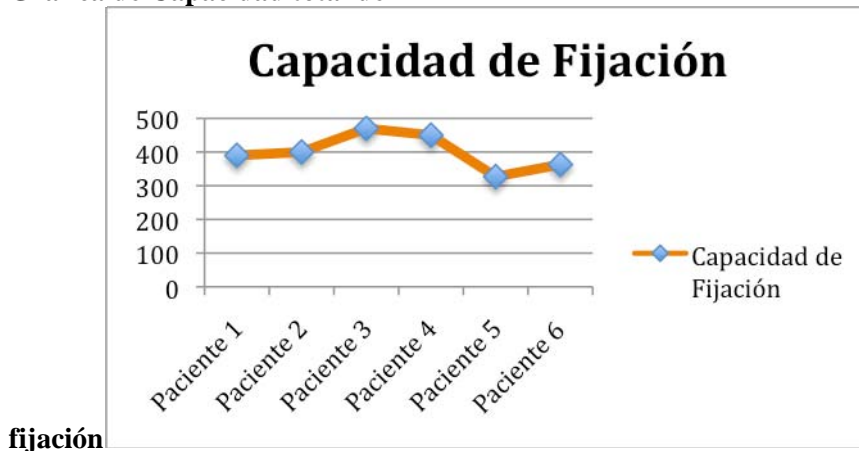
Anexo 5

Gráfica de Índice de Saturación



Anexo 6

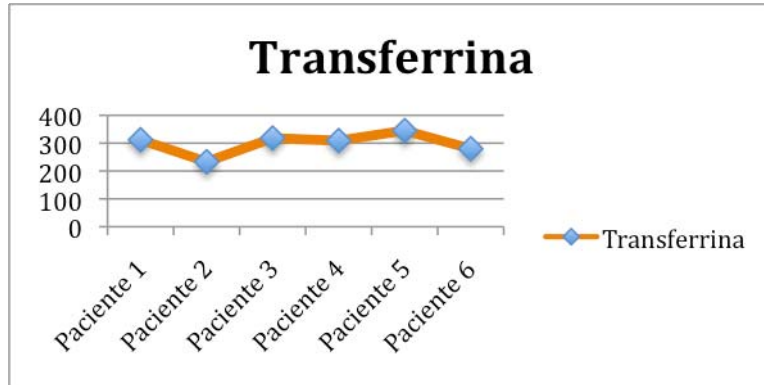
Gráfica de Capacidad total de



fijación

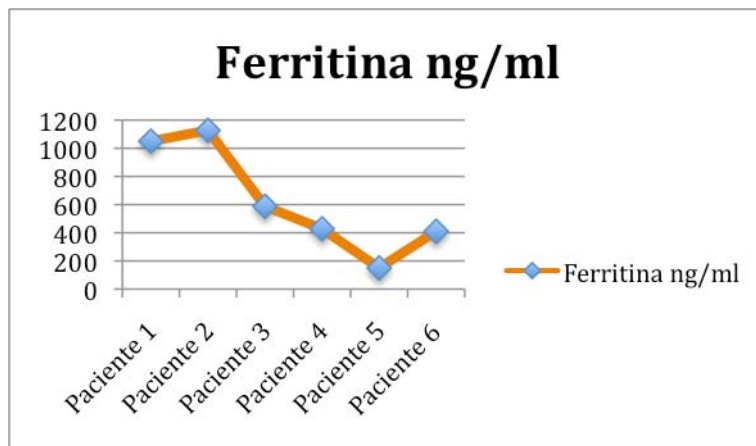
Anexo 7

Gráfica de niveles de Transferrina



Anexo 8

Gráfica de niveles de Ferritina



Anexo 8.

Manifestaciones clínicas

