

ALTERACIONES DEL METABOLISMO FÉRRICO.

DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS

Dr. FERNANDO CARNICER

HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE

La hemocromatosis hereditaria (HH) es el trastorno genético más común entre la población caucasiana. La distribución es mundial pero se concentra en personas del norte de Europa de origen celta. Su Prevalencia es de alrededor 1/200 de la población (1). La patofisiología es una absorción muy aumentada de Fe de la dieta que puede originar enfermedades graves en distintos órganos como cirrosis, hepatocarcinoma, diabetes y cardiopatía. Estas enfermedades aparecen con una frecuencia de 10 a 119 veces mayor que en la población general. (2)

El defecto genético que produce la enfermedad es la sustitución de tirosina por cistina, mutación C282Y y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. Otra mutación es la que se origina por la sustitución del ácido Aspártico por la histidina (H63D). La sobrecarga férrica aparece en los casos de homocigotos para la mutación C282Y o para los heterocigotos dobles. Existen casos de hemocromatosis no ligados a estas mutaciones.

Los síntomas de la HH aparecen cuando ocurre la acumulación de Fe en los tejidos. Se calcula que en 20-40 años de vida se acumulan alrededor de 20-40 g, que si no son deplecionados darán lugar a daño tisular. Por este motivo se deben identificar los casos antes de que se produzca un gran acúmulo de Fe y evitar las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El diagnóstico de HH se basa en la documentación de aumento de los depósitos de Fe tisular, fundamentalmente hepático y se asocia con elevación de ferritina y de saturación de la transferrina. Puede definirse genotípicamente como

sobrecarga férrica asociada a homocigotos para la mutación C282Y o dobles heterocigotos C282Y/H63D.

El cribaje de la enfermedad se realiza en la población general y en los familiares mediante la determinación de la saturación de la transferrina > 45 (comprobada en 2 ocasiones y realizada en ayunas) y elevación de la ferritina. En las personas sospechosas de ser portadoras de la enfermedad se realizará el test genético para comprobación (3). Este es el método con mejor relación coste beneficio.

DIAGNÓSTICO:

MARCADORES SEROLÓGICOS INDIRECTOS DE ACÚMULO DE Fe:

La determinación serológica inicial es la determinación de transferrina. Valores > 50% en mujeres y de 60% en hombres, tiene una sensibilidad del 0,92 y una especificidad del 0,93 y un VPP del 86%. Se debe comprobar el resultado en 2 ocasiones y en ayunas. Un valor límite de 45 aumenta la sensibilidad aunque reduce la especificidad. Se ha visto que utilizando este valor se identifican el 97,9% de los homocigotos C282Y (4).

TEST GENÉTICO:

Es un 2 nivel de diagnóstico. Sus indicaciones son la confirmación de la enfermedad en pacientes con aumento de la saturación de transferrina y de la ferritina y el cribaje de familiares de enfermos. Permite gran exactitud diagnóstica, aunque no detecta los casos de HH no ligados a estas mutaciones.

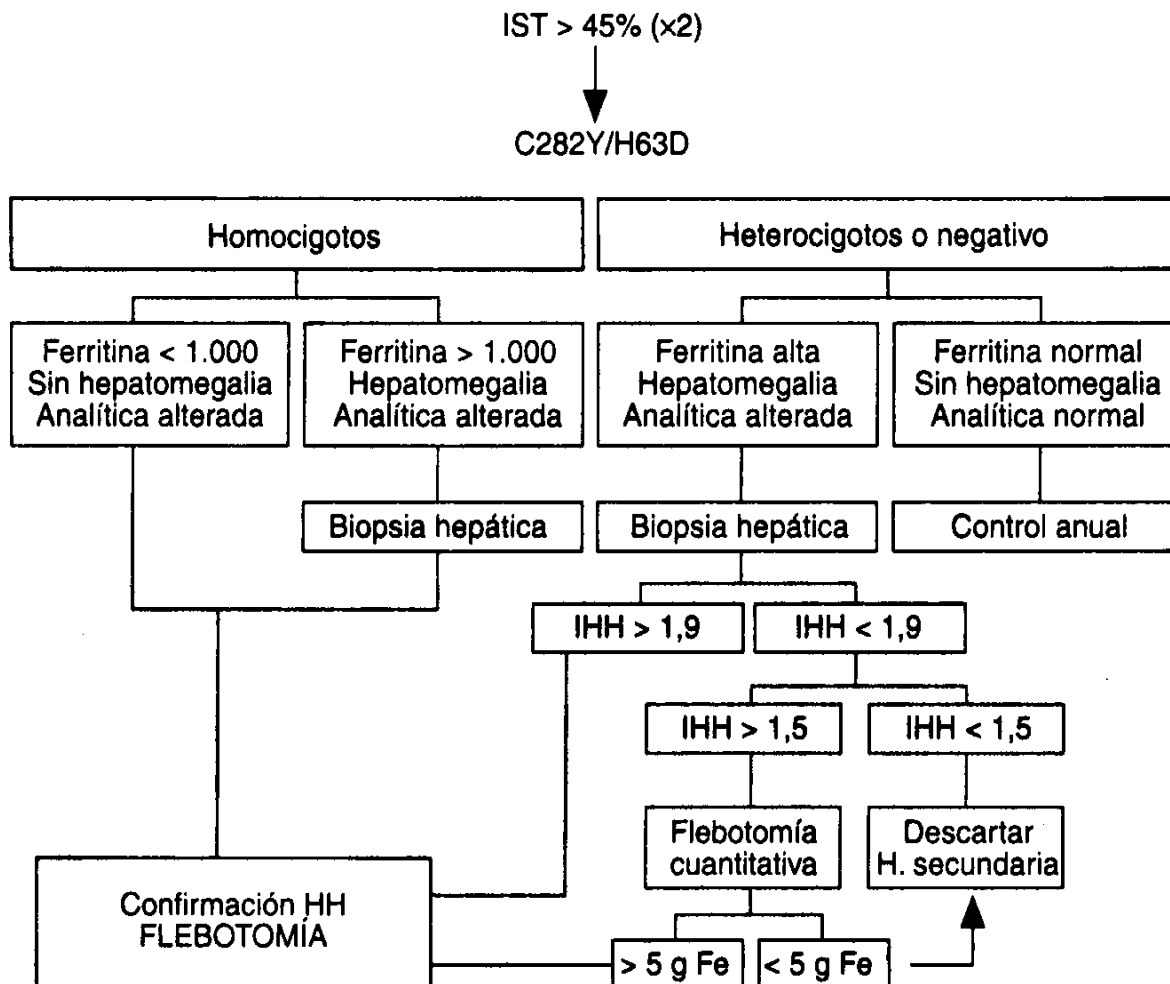
BIOPSIA HEPÁTICA:

Es útil para el diagnóstico de cirrosis y para confirmar la existencia de sobrecarga férrica cuando los test serológicos son dudosos. La valoración cualitativa solo tiene valor cuando la cantidad acumulada de Fe es muy grande, pero en menores

grados de enfermedad es inexacta (5). La concentración normal de Fe es $< 1,800$ $\mu\text{g/g}$ de tejido seco (equivalente a $32 \mu\text{mol/g}$). Valores superiores a $71 \mu\text{mol/g}$ son sospechosos de HH. Actualmente se utiliza el Índice de Hierro Hepático que es el cociente de la concentración de Fe hepático y la edad. Valores superiores a 1,9 son diagnósticos de HH. Valores inferiores a 1,5 descartan la enfermedad. Los valores intermedios no la descartan.

El test genético puede sustituir en algunos casos a las biopsia hepática. Así enfermos homocigotos a C282Y que presenten niveles de ferritina < 1000 y transaminasas normales pueden ser tratados directamente con flebotomías sin necesidad de realizar la biopsia hepática. Cuando los valores de ferritina son mayores y las transaminasas están elevadas debe hacerse biopsia para descartar la presencia de cirrosis.

ALGORITMO DIAGNOSTICO: Pardo et al Gastroentero Hepatol 1999; 22: 415-428



TRATAMIENTO:

Se llevará a cabo mediante flebotomías hasta obtener valores de Hb de 11,5 g/dl o ferritina < de 50. En los casos que no se toleren las flebotomías se utilizarán quelantes del Fe

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Merryweather-Clarke, AT, Pointon, JJ, Shearman, JD, Robson, KJ. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997; 34:275.
- 2.- Niederau, C, Fischer, R, Purschel, A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107.
- 3.- Adams, PC, Valberg, LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: Decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1593
- 4.- McLaren, CE, McLachlan, GJ, Halliday, JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: Relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 114:543.
- 5.- Ludwig, J, Batts, K, Moyer, T, et al. Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: A diagnostic algorithm. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:263.
- 6.- Pardo A, Salido E, Quintero E
Homocromatosis hereditaria: Implicaciones clínicas del diagnóstico genético
Gastroenterol Hepatol 1999; 22: 415-428