

# Hemocromatosis no ligada al gen HFE: a propósito de un caso

Non-HFE hemochromatosis: a case report

María Cristina Martínez-Ávila<sup>1,2</sup>, Esteban Toro-Trujillo<sup>1</sup>, Angelina Alvarez-Londoño<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Centro Hospitalario Serena del Mar. Cartagena, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto de Cáncer, Centro Hospitalario Serena del Mar. Cartagena, Colombia.

Recibido: 21/10/21 - Aprobado: 20/12/21

ORCID: Angelina Alvarez-Londoño: <http://orcid.org/0000-0002-3568-548X>, Esteban Toro-Trujillo: <http://orcid.org/0000-0003-2385-5768>,

María Cristina Martínez-Ávila: <http://orcid.org/0000-0002-1542-0249>

## RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria (HH) consiste en una sobrecarga progresiva de hierro que conlleva a un acúmulo anormal del mismo en diferentes órganos blancos; y, que, en caso de no tratarse a tiempo, puede causar una disfunción multi-orgánica. Se han descrito diversas mutaciones genéticas asociadas a la HH, la más frecuente de ellas es la asociada al gen-HFE, la cual se encuentra en el 90% de los casos. En la actualidad la flebotomía terapéutica continúa siendo el tratamiento de elección para el manejo de esta patología. Reportamos el caso de un paciente en seguimiento por fibrosis hepática severa, con persistencia de un perfil ferrocinético elevado, a quien cinco años después se le diagnostica una HH no asociada a una mutación en el gen-HFE; recibió manejo con flebotomías periódicas, presentando rápidamente una mejoría significativa de su cuadro clínico y de los niveles de ferritina al igual que otros paraclínicos.

**Palabras clave:** Hemocromatosis; Proteína de la hemocromatosis; Ferritinas; Flebotomía (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) consists of a progressive iron overload that leads to an abnormal accumulation of iron in different target organs; and, if not treated in time, can cause multi-organ dysfunction. Various genetic mutations associated with HH have been described, the most frequent is associated with the HFE-gene, which is found in 90% of cases. At present, therapeutic phlebotomy continues to be the treatment of choice for the management of this pathology. We report the case of a patient under follow-up for severe liver fibrosis, with persistence of a high ferrokinetic profile, who five years later was diagnosed with HH not associated to a mutation in the HFE-gene; He was managed with periodic phlebotomies, rapidly presenting a significant clinical improvement and decrease of ferritin levels.

**Keywords:** Hemochromatosis; Hemochromatosis protein; Ferritins; Phlebotomy (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por sobrecarga de hierro se consideran patologías de gran relevancia clínica por el riesgo de desarrollar una toxicidad orgánica múltiple, potencialmente mortal <sup>(1)</sup>. La hemocromatosis hereditaria (HH) es una sobrecarga sistémica de hierro causada por una deficiencia de hepcidina, ya sea por disminución de su producción o de la actividad de la unión hepcidina-ferroportina <sup>(2)</sup>. Se han descrito mutaciones genéticas asociadas a la HH, que permiten clasificar esta enfermedad en 2 grupos: la asociada al gen-HFE (tipo 1) y las no asociadas al gen-HFE (tipo 2A, 2B, 3 y 4). Su patrón de herencia es autosómico recesivo, a excepción de la HH tipo 4 que es dominante <sup>(2)</sup>. El

tipo más frecuente es la tipo 1, la cual se encuentra en el 90%.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, de aparición tardía. Abarcan desde astenia, adinamia, fatiga, artralgias, ictericia hasta la cirrosis hepática y complicaciones sistémicas <sup>(2)</sup>. El abordaje diagnóstico incluye pruebas bioquímicas, hematológicas y estudios imagenológicos que permiten estimar la sobrecarga férrica. No obstante, el estudio genético molecular es fundamental para la confirmación diagnóstica. Las técnicas invasivas como biopsia hepática cada día entran más en desuso <sup>(2)</sup>. El tratamiento consiste en la eliminación del exceso de hierro y, en caso de daño hepático irreversible, el trasplante hepático <sup>(2)</sup>.

Citar como: Martínez-Ávila MC, Toro-Trujillo E, Alvarez-Londoño A. Hemocromatosis no ligada al gen HFE: a propósito de un caso. *Rev Gastroenterol Peru.* 2021;41(4):261-4. doi: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.414.1288>

doi: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.414.1288>

Rev Gastroenterol Peru. 2021;41(4):261-4 261

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 59 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en manejo farmacológico con metformina + vidagliptina y telmisartán quien acudió a consulta de Medicina Interna por diagnóstico de fibrosis hepática severa. Previamente valorado por medicina interna y hepatología desde hace cinco años, donde inicialmente se sospechó una HH; sin embargo, por presentar la mutación del gen-HFE negativo se descarta, y se consideró que su origen era metabólico. Niega antecedentes de consumo de alcohol, tóxicos, herbales u otro tipo de hepatotóxico.

A la valoración se encontró en adecuadas condiciones generales, tensión arterial 118/70 mmHg, frecuencia cardíaca 68 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 14 respiraciones/minuto, afebril, escleras anictéricas, no palidez mucocutánea, piel bronceada en región facial y antebrazos, sin signos de dificultad respiratoria, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando

no doloroso sin visceromegalias palpables ni ascitis, no alteraciones neurológicas, ni edemas en miembros inferiores.

Paraclínicos (Tabla 1) con marcada elevación de hierro sérico, ferritina y saturación de transferrina, estudios de valoración del eje neuroendocrino: hipotálamo-hipófisis sin alteraciones. Causas infecciosas, virales por hepatotrófos, inmunológicas, autoinmunes descartadas. Endoscopia digestiva sin varices esofágicas, ecografía con hepatopatía crónica sin hipertensión portal. Resonancia magnética abdominal con cuantificación del hierro hepático con evidencia de sobrecarga severa de hierro a nivel tisular (paciente 240 mmol/gr, valor normal <36 mmol/gr). Elastografía hepática con fibrosis hepática en rango de cirrosis (19,6 Kpa, grado 4).

Estudio genético positivo para mutación en el gen-HFE: heterocigoto para el sitio de mutación H63D y silvestre para los dos sitios de las mutaciones C282Y y S65C.

**Tabla 1.** Reporte de paraclínicos y estudios del paciente.

Paraclínicos	2017	2021 Marzo	2021 Junio	Rangos de referencia
Glicemia	100 mg/dl	188 mg/dl	93 mg/dl	70-100 mg/dl
HbA1C	6,5%	5,87%	4,3%	<5,6%
TGO/AST	62 UI/L	40 UI/L		<40 UI/L
TGP/ALT	71 UI/L	51 UI/L		50 UI/L
GGT	48	156		8-60
Fosfatasa alcalina	147	60		20-150 UI/L
Albúmina	3,9	4,95		3,5-5
Saturación transferrina	27,4%	72%	36%	20-50%
Ferritina	1280 ng/ml	973,8 ng/ml	300 ng/ml	30-350 ng/ml
Hierro sérico	117 ug/dl	648 ug/dl	72,6 ug/dl	60-160 ug/dl
TP	10,7	14,3		13
INR	0,99	1,12		
TPT	30,8	31,4		32
Hemoglobina	15,4 mg/dl	16,7 mg/dl	12,2 mg/dl	12 - 15 mg/dl
Plaquetas	188 000	173 000	207 000	150 000 - 450 000
Colesterol Total	149 mg/dl	199 mg/dl		<200 mg/dl
Triglicéridos	110	138		<150 mg/dl
<b>Examen</b>	<b>Valor paciente</b>		<b>Rango de referencia</b>	
HbsAg	Negativo		Negativo	
VIH	Negativo		Negativo	
VHC	Negativo		Negativo	
ANAS	Negativo		Negativo	
SMA	Negativo		Negativo	
AMA	Negativo		Negativo	
SMA	Negativo		Negativo	
AFP	3,9		0-9	
Ceruloplasmina	20		3-150	
Alfa-1-antitripsina	91		91-200	

Paciente con hepatopatía crónica multifactorial con sobrecarga de hierro por HH no asociada a gen-HFE con hiperferritinemia y saturación elevada, con fibrosis hepática. Se inició tratamiento de inducción con flebotomías terapéuticas semanales, presentando evolución favorable. Actualmente en seguimiento ambulatorio, con mejoría sintomática y paraclínica.

## DISCUSIÓN

La HH se describió por primera vez en 1865 por Armand Trousseau como “diabetes bronceada” haciendo referencia a las manifestaciones clínicas; sin embargo, no fue hasta 1889 que Friedrich Daniel von Recklinghausen acuñó el término <sup>(2)</sup>. La cantidad de hierro corporal está determinada por el equilibrio entre el aporte y la pérdida <sup>(1)</sup>. No existen mecanismos fisiológicos para controlar la excreción del exceso de hierro, la homeostasis se da a nivel intestinal en un proceso que involucra proteínas específicas para lograr la absorción, reciclaje y eliminación <sup>(1)</sup>.

La hepcidina es una hormona peptídica de 25 aminoácidos sintetizada en el hígado que inhibe la absorción de hierro a través de la degradación de la ferroportina-1 por endocitosis <sup>(1)</sup>. La ferroportina-1 es una proteína transmembrana que facilita la exportación de hierro desde las células <sup>(1)</sup>.

La proteína HFE, codificada por el gen-HFE, juega un papel fundamental en la homeostasis del hierro dado que al presentar mutaciones produce una disminución de la expresión de la hepcidina, lo que genera acumulación de hierro <sup>(1)</sup>. Se conocen múltiples mutaciones a nivel del gen-HFE, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, que pueden producir la HH. Dentro de las más frecuentes se encuentran, de forma homocigota la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y), heterocigotos C282Y, el cambio de histidina por ácido aspártico en posición 63 (H63D) con mutación homocigota o heterocigota, la combinación de ambas siendo heterocigotos dobles C282Y/H63D, o la sustitución de serina por cisteína en la posición 65 (S65C) <sup>(3)</sup>.

La prevalencia de la mutación varía entre regiones, siendo la forma C282Y más frecuente en personas de origen escandinavo e irlandés y más baja en personas de ascendencia africana y asiática. En Estados Unidos, Europa y Australia la prevalencia es de 1 caso cada 200-400 personas <sup>(4)</sup>. En Colombia la mutación más frecuente es la H63D <sup>(5)</sup>. En el caso de este paciente el estudio genético reveló mutación heterocigota para el sitio de mutación H63D y silvestre para los dos sitios de las mutaciones C282Y y S65C; haciéndolo un caso llamativo e inusual, pues no corresponde a las mutaciones más frecuentemente asociadas a la HH.

La penetrancia incompleta explica la alta heterogeneidad clínico/genética <sup>(6)</sup>, lo que conlleva generalmente a un diagnóstico tardío. De acuerdo al estudio de Adams, suele tardar un tiempo promedio de 5 años entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica <sup>(4)</sup>, tal como ocurrió en este caso.

Las manifestaciones clínicas son proporcionales al acúmulo progresivo e irreversible de hierro tisular, pudiendo presentar ascitis, ictericia, visceromegalias, hipertensión portal, hepatopatía crónica, cirrosis. Las manifestaciones cardiovasculares, que corresponden al 35% de los casos, incluyen arritmias, miocardiopatías dilatadas e insuficiencia cardíaca congestiva. A nivel neurológico y endocrino hay hipogonadismo, hipogonadotropo, atrofia testicular, disminución de la libido, diabetes, xerodermia, coiloniquia, artralgias, osteoporosis <sup>(2)</sup>. En el presente caso se documentó compromiso hepático por hepatopatía crónica, fibrosis e incluso cirrosis; se descartó ascitis, hipertensión portal y visceromegalias. No hubo compromiso cardiovascular ni neurológico. A nivel endocrino con diagnóstico de diabetes mellitus.

El caso clínico expuesto coincide con el cuadro característico descrito por Trousseau <sup>(2)</sup> al ser hombre, con diagnóstico de diabetes, quien después de los 40 años presenta tez bronceada, debilidad, astenia y adinamia, afección hepática; correspondiendo a hallazgos clínicos <sup>(3)</sup>.

Un diagnóstico oportuno puede prevenir daño orgánico por demasía de hierro, por lo que además de una evaluación completa del paciente, es necesaria la toma de pruebas de laboratorio, genéticas e imagenológicas <sup>(2)</sup>.

Los exámenes bioquímicos y hematológicos son la primera herramienta para el abordaje diagnóstico de estos pacientes, principalmente la ferritina sérica <sup>(7)</sup>. La ferritina corresponde a un marcador indirecto, con baja especificidad, de la sobrecarga de hierro a nivel tisular. Ante un paciente con hiperferritinemia, valor por encima de 300 ng/ml en hombres y 200 ng/ml en mujeres, se debe complementar con la saturación de transferrina (ST); ya que la ferritina puede estar elevada en otras condiciones <sup>(7)</sup>.

En el caso clínico, el paciente presentó hiperferritinemia severa (mayor a 1000 ng/ml) por lo que fue necesario descartar las causas de ferritina elevada: estados inflamatorios agudos o crónicos, enfermedades infecciosas, hepatitis virales, hígado graso por síndrome metabólico o daño hepatocelular por alcohol <sup>(7)</sup>. Al excluir causas comunes, se interpretó la hiperferritinemia como un indicio de trastornos autoinmunitarios, neoplasias hepáticas o hematológicas y genéticos. Al cotejarse nuevamente con la ST, se

encontró por encima de 45%, sugestivo de HH lo que llevó a la realización de estudios complementarios imagenológicos y genéticos. Laboratorios como hemoglobina, reactantes de fase aguda, transaminasas, gamma-glutil transferasa, perfil lipídico, tiempos de coagulación y glicemia se solicitaron de manera simultánea como parte del abordaje integral <sup>(2,8)</sup>.

Actualmente, la resonancia magnética permite determinar la sobrecarga férrica con gran precisión, dado que el 70% del hierro se almacena a nivel hepático, esta técnica de imagen resulta de gran ayuda para el clínico <sup>(9)</sup>. La elastografía hepática es otra técnica no invasiva complementaria útil en el momento del diagnóstico de HH porque puede detectar grados de fibrosis significativas <sup>(7,9)</sup>. En este paciente la resonancia demostró una acumulación de hierro 6 veces mayor del valor normal, mientras que la elastografía demostró fibrosis grado 4 compatible con cirrosis hepática.

La determinación de mutaciones en el gen-HFE por medio de estudios genéticos se considera la piedra angular en el diagnóstico <sup>(1,2)</sup>. Se realiza en pacientes, como el de este caso, que presentan hiperferritinemia con ST elevada asociado a una documentación de sobrecarga sistémica de hierro <sup>(3,7)</sup>. Sin embargo, su utilidad está limitada a las mutaciones asociadas a la HH tipo 1 es decir a los genes C282Y, H63D y S65C; pues el panel genético para el estudio de otros genes no asociados al HFE se hace en pocos centros en el mundo <sup>(3,7)</sup>. De esta manera, el abordaje diagnóstico de este paciente se fundamentó en el comportamiento clínico, pruebas de laboratorio e imagenológicas, dada la no disponibilidad de evaluación genética para mutaciones diferentes.

El tratamiento de elección por disponibilidad, facilidad de acceso y seguridad en términos de reacciones adversas es la flebotomía terapéutica; con ella la cantidad de hierro sérico disminuye, estimulando la eritropoyesis y la movilización férrica a nivel tisular <sup>(2)</sup>. La meta es realizar flebotomías periódicas de hasta 500 ml en aras de disminuir la ferritina sérica por debajo de 50 ng/ml vigilando que los niveles de hemoglobina no estén por debajo de 11 mg/dl <sup>(8,10)</sup>. Los quelantes de hierro, se usan como alternativa a las flebotomías, en pacientes intolerantes o que tengan una contraindicación absoluta (síndromes anémicos crónicos, hemoglobinopatías: talasemias, o mielodisplasias) <sup>(10)</sup>. En este paciente, el tratamiento empleado fue la flebotomía terapéutica asociado a cambios del estilo de vida, alimentación, ejercicio físico.

En conclusión, la HH sigue diagnosticándose de manera tardía. Se debe conocer el metabolismo del

hierro y las causas de hiperferritinemia para poder brindar un enfoque diagnóstico y terapéutico dirigido de forma oportuna antes de presentar daño irreversible en órganos blanco. Los estudios genéticos han sido de utilidad para diagnosticar los diferentes subtipos de HH; no obstante, aun no están disponible para otras mutaciones no relacionadas al gen-HFE. Finalmente, es importante, en pacientes sintomáticos, con perfil ferrocínético y hepático alterado con estudios genéticos no conclusivos, sospechar mutaciones diferentes como sucedió en este caso.

**Conflicto de intereses:** Ninguno por declarar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.028.
2. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1202-1218. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1927.
3. Katsarou MS, Papasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam Horm*. 2019;110:201-222. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.010.
4. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1769-78. doi: 10.1056/NEJMoa041534.
5. Avila-Gomez IC, Aristizabal-Bernal B, Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C. Prevalence of H63D, S65C and C282Y mutations of the HFE gene in 1120 voluntary blood donors from Antioquia region of northwest Colombia. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(3):449-51. doi: 10.1016/j.bcmd.2008.01.003.
6. Pietrangelo A. The penetrance of hemochromatosis: mice to the rescue. *Gastroenterology*. 2007;132(2):805-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.011.
7. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021;10(9):2008. doi: 10.3390/jcm10092008.
8. Lima TG, Benevides FLN, Esmeraldo Filho FL, Farias IS, Dourado DXC, Fontenele EGP, et al. Treatment of iron overload syndrome: a general review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019;65(9):1216-1222. doi: 10.1590/1806-9282.65.9.1216.
9. Alústiza Echeverría JM, Barrera Portillo MC, Guisasaola Iñiguez A, Ugarte Muño A. Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica mediante resonancia magnética. *Radiología*. 2017;59(6):487-495. doi: 10.1016/j.rx.2017.07.003.
10. Peedin AR, Karp JK. How do I...perform therapeutic phlebotomy? *Transfusion*. 2021;61(3):673-677. doi: 10.1111/trf.16308.

### Correspondencia:

María Cristina Martínez Ávila  
Dirección Km 8 vía al mar, Cartagena Colombia.  
E-mail: maria.martinez@chsm.com