



Universidad
Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA



HIPERFERRITINEMIA Y HEMOCROMATOSIS.

**HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA CON GENOTIPO MUTADO HFE
C282Y**

HIGHFERRITIN AND HEMOCHROMATOSIS.

**HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS FOR THE HFE C282Y
MUTATION**

AUTOR: MARTA ORTEGA ZAMORANO

TUTOR: JOSE ANTONIO MORENO CHULILLA

CONVOCATORIA JUNIO 2017

- INDICE -

Resumen y palabras clave	3
Abstract and keywords	4
1. Introducción	5
2. Bases biológicas de la ferritina	5
3. La ferritina y su función en el organismo	7
4. Causas de hiperferritinemia	8
5. Algoritmo diagnóstico y manejo clínico de hiperferritinemia	13
6. Hemocromatosis hereditaria	20
6.1 Fisiopatología y evolución de la enfermedad	20
6.2 Tipo de hemocromatosis hereditaria	21
6.3 Estudios genéticos	22
6.4 Penetrancia y prevalencia	23
6.5 Diagnóstico	25
6.6 Manejo clínico: Tratamiento y recomendaciones en pacientes con hemocromatosis hereditaria	27
6.7 Caso tipo	30
7. Conclusiones	32
Referencias bibliográficas	33
Anexo I: Figuras	
Anexo II: Tablas	

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

INTRODUCCIÓN Y TIPO DE TRABAJO

El presente trabajo realiza una investigación rigurosa sobre la literatura existente relacionada con hiperferritinemia y hemocromatosis. El motivo de dicha revisión reside en el frecuente hallazgo de valores elevados de ferritina de manera rutinaria en atención primaria, y la necesidad de clarificar y asentar conceptos relacionados con el tema. Pretende así facilitar el manejo de esta alteración en la práctica asistencial habitual, informar de una manera generalista tanto de su patogenia como de su manejo y seguimiento, e ilustrar sobre las patologías de tipo hematológico hereditario.

DISEÑO Y MÉTODOS

Se trata de un trabajo de revisión bibliográfica en el cual se ha realizado una búsqueda sistemática de la literatura sobre el tema en bases de datos MedLine, PubMed, Scopus, Cochane, CSIC, Web of Science, y SciELO entre otras. Se han seleccionado los artículos que permitieran obtener la máxima cantidad de información tanto sobre la fisiopatología, etiología y enfoque diagnóstico de la hiperferritinemia, así como de la hemocromatosis, y los últimos avances en el diagnóstico precoz de atesoramiento férrico.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La ferritina es una molécula fijadora de hierro involucrada en el metabolismo del mismo, no obstante numerosos estudios han demostrado su papel en otros procesos destacando situaciones inflamatorias e inmunomediadas. La hiperferritinemia es un hallazgo frecuente que puede corresponderse con un amplio espectro de opciones diagnósticas, desde procesos fisiológicos hasta enfermedades hereditarias, sin implicar necesariamente una sobrecarga real de hierro. En el 90% de los casos podemos asociarlo con la presencia de alcoholismo, síndrome inflamatorio, citolisis, y síndrome metabólico, siendo este último el más frecuente e infradiagnosticado. Un pequeño porcentaje restante está relacionado con enfermedades variadas, y patologías hematológicas hereditarias, como es el caso de la hemocromatosis ligada a la mutación C282Y-HFE.

Es por tanto de suma importancia una adecuada interpretación de los niveles de ferritina, sustentada por una correcta anamnesis, para llevar a cabo una buena orientación diagnóstica y posterior manejo del paciente. Para ello se deben seguir unas pautas sistemáticas que incluyan historia clínica detallada, determinaciones analíticas correspondientes al perfil del paciente, y solicitud de otras pruebas encaminadas a descartar de manera precoz la presencia de depósitos de hierro en parénquimas que puedan conducir a una degeneración irreversible de los mismos, aprovechando los avances en cuanto a test genéticos y aplicación de pruebas de imagen, como la resonancia magnética, para cuantificación indirecta y no invasiva de depósitos férricos. Una vez identificada la causa de hiperferritinemia, será tratada bien en atención primaria o por el especialista pertinente para instaurar un tratamiento individualizado, basado en corregir la patología de base y la presencia de depósitos de hierro.

PALABRAS CLAVE: Ferritina, hiperferritinemia, hemocromatosis, HFE, C282Y, resonancia magnética.

ABSTRACT AND KEYWORDS

INTRODUCTION

The present work makes a rigorous review and investigation on the existing literature related to high ferritin and hemochromatosis. The reason for this review lies in the frequent finding of elevated ferritin values routinely in primary care, and the need to clarify and settle concepts related to the topic. It aims to facilitate the management of this alteration in the daily care practice, provide a general and practical way, both its pathogenesis and its management, and to illustrate about the pathologies of hereditary hematological type.

DESIGN AND METHODS

It is a work of review in which a systematic search of the literature on the subject in MedLine, PubMed, Scopus, Cochane, CSIC, Web of Science, and SciELO databases has been carried out. The articles were selected to obtain the maximum amount of information on the pathophysiology, etiology and diagnostic approach of hyperferritinemia, as well as hemochromatosis, and the latest advances in the early diagnosis of ferric overload.

RESULTS AND CONCLUSIONS

Ferritin is an iron-binding molecule involved in its metabolism, however numerous studies have demonstrated its role in other processes including inflammatory and immune-mediated conditions. Elevated ferritin levels is a common finding that can correspond to a wide range of diagnostic options, from physiological processes to hereditary diseases, without necessarily implying an actual iron overload. In 90% of the cases we can associate it with the presence of alcoholism, inflammatory syndrome, cytotoxicity, and metabolic syndrome, being this one of the most frequent and underdiagnosed. A small percentage remaining is related to varied diseases, and hereditary haematological pathologies, as is the case of hemochromatosis linked to the C282Y-HFE mutation.

So is very important an adequate interpretation of the levels of ferritin, sustained by a correct anamnesis, to carry out a good diagnostic orientation and later therapy of the patient. For this, systematic guidelines should be followed, including a detailed clinical history, analytical determinations corresponding to the patient's profile, and the request for other tests aimed at precluding the presence of iron overload in parenchyma, that may lead to irreversible degeneration of this, with the aid of advances in genetic testing and application of imaging tests, such as magnetic resonance imaging, for indirect and non-invasive quantification of iron deposits.

When the cause of hyperferritinemia has been identified, it will be treated either in primary care or by the appropriate specialist to establish an individualized treatment, based on correcting the underlying pathology and the presence of iron overload.

KEY WORDS: Ferritin, hyperferritinemia, hemochromatosis, HFE, C282Y, RMI, iron overload.

1. INTRODUCCIÓN

La ferritina sérica es uno de los parámetros analíticos solicitados con más frecuencia en el metabolismo del hierro de manera rutinaria en atención primaria (AP). En numerosas ocasiones una vez obtenidos los resultados de laboratorio, estos arrojan niveles elevados de ferritina en el paciente, lo cual puede corresponderse con un amplio espectro de opciones diagnósticas, desde procesos fisiológicos hasta enfermedades hematológicas hereditarias, sin implicar necesariamente una sobrecarga real de hierro. Es por ello de suma importancia que el médico de AP tenga claros los conceptos en cuanto a la interpretación de niveles elevados de ferritina, orientación diagnóstica y posterior manejo del paciente, ya sea por seguimiento propio en consultas de atención primaria, o bien para derivación correcta al especialista en función de la patología que se sospeche.

De manera que este trabajo, mediante una revisión bibliográfica rigurosa de los textos relacionados con el tema, se centrara en clarificar y asentar todos estos conceptos, simplificándolos y prestando especial atención a las patologías de tipo hematológico hereditario (dado que al ser las menos frecuentes son las más desconocidas para los médicos de AP) buscando así informar de una manera generalista y práctica, tanto de su patogenia como su manejo y seguimiento.

2. BASES BIOLÓGICAS DE LA FERRITINA

El hierro es un bioelemento esencial, sin embargo su forma iónica resulta tóxica para el organismo y requiere un complejo de almacenamiento. La ferritina tisular es una macromolécula, de carácter proteico, constituida por una capa soluble exterior llamada apoferritina y una capa interior compuesta de hidrofosfato férrico. La parte proteica a su vez se divide en 24 subunidades que engloban un núcleo férrico de almacenamiento de este hierro, evitando así su toxicidad y manteniendo las reservas necesarias.¹

Asimismo, la ferritina cuenta en su estructura con dos tipos diferentes de cadenas: cadenas L (light) y cadenas H (heavy), codificadas en los brazos cortos de los cromosomas 19 y 11 respectivamente (ambas a su vez tienen múltiples pseudogenes)². Las de tipo L son responsables del depósito de hierro a largo plazo y se encuentran mayoritariamente en el citosol de los monocitos-macrófagos del sistema retículo endotelial del hígado, del bazo y de la médula ósea, las de tipo H se encuentran en células de músculo cardíaco, placenta, tejido tumoral y en cantidades inferiores en los órganos de depósito. La subunidad H posee actividad ferroxidasa necesaria para la captación del libre (Fe^{2+}), y la subunidad L cataliza la formación del núcleo férrico (Fe^{3+}) en su interior³ como podemos ver en la Figura 1, variando la proporción de cada subunidad según las necesidades de almacenaje y homeostasis celular.

Un porcentaje bajo de ferritina, con pobre contenido en hierro y principalmente consistente en subunidades L, se encuentra circulante en suero, es la que conocemos como ferritina sérica o plasmática. En cuanto a la regulación de la cantidad de esta ferritina plasmática, aunque se conocen muchos de los mecanismos involucrados como podemos ver en la Figura 2, la vía secretora detallada aun no es completamente entendida. Tanto los hepatocitos, como los macrófagos y células de Kupffer han demostrado su capacidad para secretar ferritina a pesar de la ausencia de una señal de secreción convencional sobre la ferritina L, pues parece que ambas, la ferritina L y la ferritina H del tejido, están codificadas por el mismo gen. Asimismo se ha observado en cultivos celulares como la secreción se veía incrementada condicionada por el hierro y citoquinas como la IL-1, y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Esta secreción aumentada fue bloqueada por co-tratamiento con diclorofuranosilbenzimidazol

(DRB), un inhibidor transcripcional específico, lo cual sugiere que estas citoquinas regulan incrementando la ferritina y su secreción.²

La ferritina sérica es considerada en la actualidad como la principal prueba para detectar estados de deficiencia o de sobrecargas de hierro corporal, ya que, parece ser un marcador indirecto de los depósitos corporales de hierro y su valor es proporcional a estos, indicando la cantidad de hierro disponible en el organismo. Cada microgramo de ferritina plasmática por litro ($\mu\text{g/L}$) equivale a entre 8-10 miligramos de hierro almacenado en el organismo. En general, se considera que un nivel bajo de ferritina indica un nivel bajo de hierro en el organismo (anemia ferropénica). Sin embargo, un nivel alto de ferritina puede indicar varias patologías, incluida una inflamación o infección, puesto que esta proteína es un reactante de fase aguda que incrementa su concentración en dicho contexto.

Debido a la dificultad para aislar cantidades significativas de ferritina sérica, pocos o ningún experimento ha evaluado directamente los efectos de la administración exógena de la ferritina sérica. Sin embargo, varios investigadores han estudiado los efectos de la administración de ferritina de tejido exógeno observando hallazgos interesantes como la identificación de receptores de ferritina y el descubrimiento de respuestas proliferativas y de señalización a la ferritina.

Los estudios de Sibille et al. demostraron como la ferritina puede funcionar a modo de transportador del hierro, aportándolo a las células, también se observó como la ferritina secretada por los macrófagos puede resultar una fuente de hierro para precursores eritroides.

Todos estos procesos son llevados a cabo gracias a una serie de receptores afines a la ferritina, Fargion et al. inicialmente identificaron zonas afines a la subunidad H de la ferritina (pero no a la subunidad L) en la superficie de los linfocitos B, posteriormente se vio que esta propiedad no era exclusiva de los linfocitos, sino que también la poseían un 30% de linfocitos T CD8+, y dicha unión disminuía la proliferación celular. Con el paso del tiempo más células de los tejidos mostraron esta afinidad; hepatocitos, oligodendrocitos cerebrales, enterocitos, y precursores eritrocitarios.

Así se llegó a la conclusión de que al menos debían existir dos tipos de receptores de ferritina: los afines tanto a la subunidad H como a la L, y los específicos para la H.

En el caso del tejido hepático podemos encontrar ambos tipos, tanto afines por subunidad L y H, como específicos para unión a H-ferritina. Estos últimos son responsables de la disminución de la proliferación celular al unirse a la ferritina. Asimismo también se ha observado la presencia de receptores para H-ferritina en los lipocitos hepáticos, de manera que su activación aumenta la producción de colágeno, la cirrosis y podría mediar la entrada de hierro en el tejido hepático.

En el caso del cerebro, los oligodendrocitos son las células con mayor contenido de hierro del sistema nervioso central, debido a su necesidad para producir la mielina de sus vainas, este aporte podría estar mediado por los receptores para H-ferritina presentes en su superficie celular.

No obstante, a pesar de haber sido identificados estos receptores, el primer receptor clonado en ratones fue el conocido como TIM-2, una proteína transmembrana expresada en la superficie de linfocitos T y B, en hígado y riñón. Se demostró como este receptor era de unión específica para H-ferritina y no para L-ferritina, y como la interacción entre ferritina y receptor contribuía a la internalización de H-ferritina dentro de los endosomas.

Recientemente Li et al. identificaron un nuevo receptor que a diferencia del TIM-2, tenía unión específica a L-ferritina. Posteriormente este mismo grupo de investigadores observaron la presencia de un receptor para H-ferritina en células humanas denominado TfR1, implicado en la entrada de ferritina en lisosomas y endosomas. En lo referente al mecanismo que media la liberación de hierro contenido en la ferritina, para su posterior uso intracelular, Domenico et al. confirmaron la necesidad de una degradación previa de esta ferritina en el proteosoma.

3. LA FERRITINA Y SU FUNCIÓN EN EL ORGANISMO

Además del almacenamiento intracelular de hierro ya comentado, a lo largo de los años se han descubierto numerosos procesos del organismo en los cuales se encuentra implicada la ferritina.

3.1. Conexión entre la ferritina y la respuesta inmune:

Es de sobra conocida la asociación de la hiperferritinemia con estados inflamatorios considerándose un reactante de fase aguda que eleva su concentración en sangre como mínimo un 25% en el curso de estos procesos. Esta elevación refleja un aumento del almacenamiento total de hierro en el organismo, pero paradójicamente, estas reservas no se encuentran disponibles para la hematopoyesis, lo cual contribuye a la anemia ampliamente reconocida en episodios inflamatorios. Esta deficiencia relativa de hierro en la inflamación y procesos malignos como la enfermedad de Still y el síndrome hemofagocítico, se desarrolla como mecanismo de defensa para restringir el uso de hierro sérico por agentes patógenos y tumorales.²

No obstante, además de ser considerada como un reactante de fase aguda, desde principios de siglo numerosos estudios han contribuido a atribuirle una función de señalización e inmunomoduladora independiente y al margen de la clásica de unión al hierro.

Ruddell et al. propusieron un nuevo papel para la ferritina como molécula de señalización proinflamatoria en las células estrelladas hepáticas (células del Ito). La H-ferritina mediante activación del TIM-2 inicia la fosforilación de la quinasa PI3 y activación de la proteína quinasa C y de MAPK, de este modo se consigue la activación del factor nuclear kappa Beta (NFκB) y con ello la expresión de mediadores proinflamatorios como la interleucina 1 beta, la oxido sintetasa inductible y otros como podemos ver en la figura 3³. Asimismo Li et al. observaron tanto in vitro como in vivo, como la sobreexpresión y unión de la cadena pesada de ferritina al receptor CXCR4 (CXCR4R) impide la activación de ERK1/2, mientras que el bloqueo de la H-ferritina facilita la activación de ERK 1/2. De manera que la ferritina H juega un papel fundamental en la modulación de la transducción y migración de señales mediadas por receptores de citocinas.²

Por otro lado numerosos estudios han correlacionado la H-ferritina con un papel inmunosupresor mediado por la activación del receptor TIM-2. Broxmeyer et al. mediante experimentación in vivo estudiaron el comportamiento de la H-ferritina en el proceso de hematopoyesis, observando cómo su actividad ferroxidasa contribuía en la disminución de la proliferación y el número de células progenitoras linfoides y mieloides significativamente (cualidad no atribuible a la subunidad L como consecuencia de la ausencia de actividad ferroxidasa). También Harada et al. demostraron in vivo su capacidad supresora pudiendo inhibir selectivamente la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH). Los resultados indicaron que la ferritina suprime la DTH, mientras que no tiene efecto sobre la respuesta inflamatoria mediada por anticuerpos. Aunque no se conoce con exactitud las hipótesis plantean que la ferritina H puede

contribuir a la inmunosupresión, en parte, mediante la inducción de la producción de IL-10 en los linfocitos, la cual a su vez inhibe la producción de IL-2, así como la proliferación de linfocitos. Del mismo modo se ha propuesto que esta función inmunosupresora de la ferritina H puede guardar relación con el hecho de que TIM-2 se encuentra dentro del locus regulador de fenotipos de células T (TAPR), y se ha observado como variaciones genéticas en el locus están asociadas con diversas enfermedades inmunes.

En definitiva los efectos de la ferritina sobre el sistema inmune están condicionados por la interacción con citoquinas y pueden dirigirse en dos direcciones según el contexto, tanto hacia la supresión como hacia la inflamación, dependiendo de la activación de diferentes vías, receptores y efectores.

3.2. Papel de la ferritina en la angiogénesis:

La angiogénesis es un proceso clave mediante el cual se crean nuevos vasos sanguíneos en múltiples procesos fisiológicos y patológicos. La intervención de la ferritina en esta neoformación vascular esta mediada por su interacción con la proteína HK presente plasma. Esta proteína produce a su vez dos proteínas activas independientes y con papeles opuestos en cuanto a la angiogénesis. La BK, promotora de la formación de vasos, y la HKa, inhibidora del mismo proceso. La ferritina actúa de dos modos, disminuyendo la escisión de HK y con ello la producción de los reguladores antigénicos Bk y HKa, y mediante interacción directa con la HKa, uniéndose a un dominio antiangiogénico de la misma y antagonizando su papel, de manera que favorece el crecimiento de vasos.²

3.3. Ferritina y neoplasias:

A pesar de considerarse un marcador a tener en cuenta en el diagnóstico bioquímico del cáncer, no existen estudios que demuestren una contribución del mismo en la etiología de los procesos neoplásicos.

4. CAUSAS DE HIPERFERRITINEMIA

Los valores de normalidad de la ferritina son dependientes de diversos factores como el sexo, la edad y la raza. Tienden a incrementarse en varones y raza negra, así como con la edad. No obstante, por consenso, suelen aceptarse como valores normales entre 30 y 300µg/l en varones y entre 15 y 200µg/l en mujeres.⁴

El aumento en estos valores de normalidad, puede ser consecuencia de multitud de condiciones clínicas y enfermedades sistémicas, acompañadas o no de sobrecarga de los depósitos de hierro, pudiendo deberse dicho aumento a una mayor síntesis de ferritina, una liberación al medio derivado de daños celulares o un incremento de la síntesis o secreción de apoferritina (o L ferritina) como podemos ver en la Tabla 1.^{5 6}

Entre las múltiples causas de hiperferritinemia, cuatro recogen el 90% de los casos, entre ellas se encuentran: alcoholismo, síndrome inflamatorio, citolisis (hepática, rabdomiolisis, hemolisis, necrosis medulares y miocárdicas) y síndrome metabólico.⁷

4.1. Hepatitis enólica/alcohólica: Se trata de una inflamación hepática consecuencia de una ingesta excesiva de alcohol etílico, produciéndose un aumento de la ferritina por dos motivos. Por un lado la presencia de citolisis hepática conlleva un incremento de enzimas detectadas en sangre (GOT, GPT y

GGT) y un aumento de los niveles de ferritina sérica puesto que el hígado es el principal órgano de acumulación y almacenamiento del hierro. Por otra parte, la reducción de la síntesis del péptido regulador de hepcidina, que induce un incremento de la absorción intestinal de hierro.⁷ Las tasas de ferritina suelen ser inferiores a 1000 microgramos/L y la saturación de transferrina normal.

4.2. Síndrome inflamatorio: Respuesta biológica compleja del organismo al verse sometido a lesiones o estímulos dañinos como patógenos, células dañadas, o tóxicos. En todo proceso infeccioso o inflamatorio, ya sea agudo o crónico, se produce una liberación de citocinas y la consecuente elevación de los conocidos como reactantes de fase aguda, entre los cuales se encuentra como hemos visto la ferritina, de modo que, en tales circunstancias, ya no refleja la magnitud de las reservas de hierro. En este caso, con una especial mediación de la IL-6 al inducir la síntesis de hepcidina, se produce una inmovilización del hierro en la mucosa intestinal y en los depósitos, aumentando así la síntesis de ferritina. Esta hiperferritinemia se inicia uno o dos días tras el debut del proceso inflamatorio, y alcanza su máximo a los ocho días. Sus valores serán moderados, oscilando entre 500 y 700 microgramos/L con saturación de transferrina normal o baja. La medición simultánea de proteínas de respuesta de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o la α 1-glucoproteína ácida (GPA), pueden ser útiles como método indirecto para medir el grado de inflamación y facilitar la interpretación de las concentraciones de ferritina en suero.^{1,4,7}

Muchas enfermedades cursan con inflamación, incluidas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still o síndrome de activación macrofágico (SAM).

Algunas de ellas son de suma importancia, no solo por su relación con la hiperferritinemia, sino por la gravedad que entrañan y la disfunción orgánica que provocan en los pacientes críticos, produciendo una hiperferritinemia extrema con niveles de ferritina sérica incluso por encima de 10.000 μ g/L asociados con mayor mortalidad de manera exponencial. Destacan la enfermedad de Still, el síndrome de activación macrofágico (SAM) y el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos.

La enfermedad de Still es una enfermedad sistémica inmune, de etiología desconocida y difícil diagnóstico. Se asocia frecuentemente a población joven de sexo femenino, y entre las hipótesis que se barajan en cuanto a su etiología se plantea la existencia de una predisposición genética del individuo, que en contacto con determinados agentes infecciosos, como virus o bacterias, desencadenan la enfermedad. Cursa con fiebre vespertina elevada, artritis articulares y rash evanescente. Los hallazgos de laboratorio muestran linfocitosis con predominio de neutrófilos, anemia, trombocitosis, VSG elevada y niveles extremadamente altos de ferritina sérica ($> 10.000 \mu$ g/L), considerándose esta tras ser evaluada en diferentes estudios, como un marcador de la actividad y progresión de esta enfermedad.⁸

El SAM, también conocido como linfocitosis hemofagocítica, representa una condición grave con elevada mortalidad (8-22%). Se trata de una complicación de la enfermedad reumática que, por razones desconocidas, es mucho más frecuente en las personas con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y en personas con enfermedad de Still del adulto. Clínicamente se caracteriza por fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, alteraciones neurológicas y alteración en parámetros analíticos como aumento de triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas, pancitopenia, coagulopatía e hipofibrinogenemia. El SAM se cree que es causado por una disregulación inmune que conduce a una reacción inflamatoria sistémica intensa. En ella hay una función ausente o inapropiada de las células NK y de las T citotóxicas, existe una

pérdida de la interacción macrófago-linfocito y consecuentemente un aumento de citosinas derivadas de células T y macrófagos (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , receptor soluble de IL-2 y receptores de TNF solubles).³

El síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos es un proceso inmune grave caracterizado por fiebre y fallo multiorgánico, que ocurre alrededor de un mes después de la iniciación del fármaco. En este síndrome se produce una activación de los macrófagos y linfocitos T, una sobreproducción de citoquinas e hiperferrinemia extrema.¹

4.3. Citolisis: Tanto la citolisis hepática como muscular, tienen la capacidad de producir un aumento significativo de los valores de ferritina sérica, con una frecuente asociación de niveles elevados de transaminasas.

En el caso del hígado, en primer lugar es importante determinar si la hepatopatía es causa o consecuencia de la hiperferritinemia. Al tratarse del principal órgano de almacenamiento de hierro, cualquier afectación o enfermedad que curse con lisis celular desencadenará una liberación de ferritina hepatocitaria con aumento generalmente superior a $> 10.000 \mu\text{g/L}$ en los valores de ferritina y un incremento de enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT), asimismo un aumento de la saturación de transferrina se encuentra con frecuencia.

Entre las enfermedades que cursan con citolisis hepáticas, destacan hepatitis víricas, principalmente por los virus A, B, C, D y E. En el caso de la hepatitis por virus C y a pesar de la elevación de ferritina en el 30-40% de los pacientes de una manera más lenta, la sobrecarga hepática de hierro se presenta en pocas ocasiones, y el aumento de ferritina se normaliza un tiempo después de iniciar tratamiento con fármacos antivirales. Serologías de hepatitis virales, pruebas de biología molecular y pruebas de función hepática son las pruebas de laboratorio para diagnosticar esta afección.

Las rabdomiolisis por su parte han sido menos estudiadas, no obstante se ha observado como asocian un aumento de CK, transaminasas (especialmente ASAT) y ferritina. Asimismo recientemente se ha discutido sobre el interés de la hiperferritinemia en miositis asociadas a enfermedades pulmonares intersticiales, considerando estas miositis como hallazgos de mal pronóstico.

4.4. Síndrome metabólico: Este síndrome debido a factores genéticos y/o malos hábitos de alimentación y escaso ejercicio físico, reúne en un mismo paciente las condiciones de hipertensión arterial, trastornos lipídicos e hiperglucemia, junto a un aumento del perímetro abdominal. Quedando definido mediante la presencia de tres o más de los siguientes criterios que se recogen en la Tabla 2⁷:

Desde 1997 se describió en algunos trabajos la relación entre dicho síndrome y valores elevados de ferritina, denominándolo como sobrecarga férrica con dismetabolismo⁹, y a día de hoy esta causa de hiperferritinemia es considerada la principal en los países desarrollados. En cuanto a la elevación de ferritina, en este caso es moderada, con valores de $500 \mu\text{g/L}$, no obstante a veces puede superar los $1000 \mu\text{g/L}$, manteniendo valores de saturación de transferrina normales salvo un 35% de casos en que pueden hallarse ligeramente elevados. Es importante en el diagnóstico diferencial, dejar claro que no necesariamente implica una sobrecarga de hierro hepática y que hay dos puntos de suma importancia, el hecho de que una sobrecarga real se encuentra en un 15% de casos de SM y debe estudiarse mediante pruebas no invasivas de medición (RM), y que la imagen ecográfica de sobrecarga del hígado no se corresponde con atesoramiento hepático de hierro, dado que esta sobrecarga no es visible mediante ecografía.⁷

El 10% restante podemos clasificarlas en patologías de frecuencia intermedia e infrecuentes:

FRECUENCIA INTERMEDIA

4.5. Hemocromatosis hereditaria (HH): Considerada la quinta causa más frecuente de hiperferritinemia, la hemocromatosis aunque no cuente con una elevada prevalencia en nuestro medio, es de suma importancia dadas sus consecuencias en el organismo. Por lo cual es necesario conocer la etiología, desarrollo y manejo de esta enfermedad.

Se trata de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de hierro en órganos y sistemas, fruto de una alteración genética o adquirida (hemocromatosis secundarias). Dicho exceso de hierro conduce al desarrollo de variadas patologías, por lo cual es fundamental la detección temprana y el tratamiento individualizado para evitarlas como veremos en apartados posteriores con detalle (punto 6).

Además de la hemocromatosis, existe una condición especial a partir de la cual puede desarrollarse una hemocromatosis, se trata de la hemosiderosis. Un exceso de hemosiderina (agregados micelares de ferritina) en los tejidos, que puede ser de tipo transfusional, debido a frecuentes transfusiones sanguíneas en pacientes con enfermedades que requieren de ellas (talasemias, anemia falciforme, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico), o de tipo pulmonar, hemosiderosis idiopática pulmonar y enfermedades que cursan con hemorragias pulmonares.

4.6. Anemias: El diagnóstico de anemia en el contexto de hallazgos elevados de ferritina en una analítica, debe reservarse al especialista una vez hayan sido descartadas las causas más frecuentes comentadas anteriormente, dado que debe diagnosticarse con exactitud si la hiperferritinemia es, efectivamente, secundaria a un proceso anémico, o por lo contrario pueden sospecharse causas adicionales a investigar. Entre las anemias que pueden alterar los valores de ferritina, podemos clasificarlas en arregenerativas y regenerativas.⁴

Regenerativas

- **Anemia hemolítica:** En este tipo de anemia la médula ósea presenta un aumento en la producción de formas blásticas aunque ineficaz, pues es incapaz de reponer los glóbulos rojos que se destruyen prematuramente debido a ataques del sistema inmune, defectos genéticos, infecciones o exposiciones a ciertos fármacos o toxinas. En estas enfermedades, se produce una liberación de la hemoglobina que junto a las transfusiones sanguíneas o la suplementación con hierro que se requieren para tratarlas, produce una sobrecarga secundaria de hierro y un aumento en los niveles de ferritina sérica.

Arregenerativas

- **Anemia inflamatoria:** Se da en procesos que implican una inflamación sistémica generalizada como hemos visto con anterioridad, como es el caso de infecciones, enfermedades inflamatorias o cáncer. Cursan con aumento de reactantes de fase aguda entre los cuales incluimos la ferritina, baja saturación de transferrina y reticulocitos bajos.
- **Anemias con sobrecarga de hierro:** A diferencia de las regenerativas, en estas anemias la sobrecarga de hierro se produce independientemente de los tratamientos transfusionales o de suplementación

con hierro y se ve agravada por ellos. Se da en enfermedades como las anemias aplásicas, anemias congénitas sideroblásticas, anemias congénitas diseritropoyéticas, la atransferrinemia, la aceruloplasminemia y la deficiencia de DMT1.

- **Anemias asociadas a insuficiencia renal crónica (IRC):** La relación entre la anemia y la enfermedad renal radica en la disfunción de la producción de eritropoyetina necesaria para la eritropoyesis con el consecuente desarrollo de anemia (anemia renal). Los pacientes con IRC presentan hiperferritinemia independientemente de sus niveles de hemoglobina. Esta hiperferritinemia se asocia normalmente a la inflamación crónica, sin embargo, los pacientes con ERC en las diferentes formas de terapia de reemplazo renal también pueden presentar riesgo de desarrollar una sobrecarga de hierro secundaria a múltiples transfusiones y una administración frecuente de suplementos de hierro (oral o intravenosa) para la corrección de la anemia renal

4.7. Neoplasias: En procesos de proliferación celular descontrolada la inflamación juega un papel muy importante. La ferritina al tratarse de una proteína de respuesta de fase aguda positiva eleva su concentración en procesos inflamatorios asociados al cáncer, de modo que en tales circunstancias ya no refleja la magnitud de las reservas de hierro como se explicó con anterioridad.

INFRECIENTES

4.8. Síndrome de hiperferritinemia y cataratas: Síndrome de hiperferritinemia con cataratas: Enfermedad genética minoritaria caracterizada por un aumento persistente de las concentraciones plasmáticas de ferritina en ausencia de sobrecarga de hierro y la presencia de cataratas de aparición temprana (aunque por lo general ausentes al nacer). Este síndrome es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que está causado por una mutación en el elemento regulador de la traducción llamado IRE (Iron-Responsive Element) del gen que codifica la subunidad de la Ferritina-L. Se desconoce la prevalencia precisa de esta enfermedad aunque se estima en, al menos, 1 de cada 200.000 individuos.

4.9. Aceruloplasminemia: Enfermedad genética recesiva y minoritaria debida a mutaciones en el gen que codifica para la ceruloplasmina, proteína que posee actividad ferroxidasa y que oxida Fe^{2+} a Fe^{3+} . La aceruloplasminemia cursa con sobrecarga de hierro en diferentes órganos incluido el hígado y el cerebro. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son diabetes mellitus, anemia microcítica moderada y anormalidades neurológicas de aparición tardía, incluyendo degeneración de la retina, ataxia, demencia y movimientos involuntarios. Las manifestaciones de laboratorio incluyen niveles bajos o ausentes de ceruloplasmina en suero, niveles bajos de cobre y hierro en suero y niveles altos de ferritina sérica sin que exista un aumento en la saturación de transferrina.

4.10. Atransferrinemia o hipotransferrinemia: Enfermedad extremadamente rara que se caracteriza por la presencia de anemia microcítica grave desde el nacimiento, asociada a una sobrecarga férrica en diversos tejidos. Los valores de transferrina son muy bajos

Otras condiciones asociadas a hiperferritinemia:

- **Porfiria cutánea tarda (PCT):** Enfermedad en que la actividad de la enzima URO descarboxilasa hepática está disminuida. La UROD es una enzima necesaria en la síntesis del grupo hemo. Existen formas de PCT familiares/genéticas (con mutaciones en el gen UROD) y esporádicas, que son las más frecuentes (alrededor del 80% de los casos). El alcohol, los estrógenos, la sobrecarga de hierro (incluida la sobrecarga de hierro debida a la hemocromatosis), los virus de la hepatitis o hidrocarburos aromáticos halogenados son factores desencadenantes de esta enfermedad. La PCT se suele manifestar con foto sensibilidad y lesiones dérmicas de comienzo tardío, y persistencia de transaminasas elevadas.
- **Hiperferritinemia hereditaria benigna:** Enfermedad genética minoritaria con herencia autosómica dominante debida a mutaciones en la región codificante de la subunidad de la Ferritina-L.
- **Intoxicación por hierro:** La intoxicación por hierro se puede dar por una ingesta masiva de preparados farmacológicos que contienen hierro, como vitaminas y suplementos orales de hierro. En la intoxicación grave por hierro se pueden observar cuatro fases:
 - Primera fase con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta
 - Segunda fase de aparente recuperación durante la cual el hierro se acumula en las mitocondrias y en diversos órganos.
 - Tercera fase con hemorragia gastrointestinal, hepatotoxicidad, acidosis metabólica, hiperglucemia, coagulopatías, colapso cardiovascular, etc.
 - Cuarta fase de cicatrización de las lesiones pudiendo causar estenosis pilórica o cirrosis hepática.
- **Transfusiones sanguíneas repetidas:** Las transfusiones sanguíneas múltiples son necesarias para el tratamiento de algunas anemias hereditarias como son la talasemia, las anemias congénitas sideroblásticas, las anemias diseritropoyéticas y algunas enfermedades adquiridas como el síndrome mielodisplásico. Los glóbulos rojos o eritrocitos son una fuente importante de hierro, cada transfusión sanguínea (aproximadamente 500 ml de sangre) contiene 250 mg de hierro. Por lo tanto, un elevado número de transfusiones sanguíneas de eritrocitos produce una sobrecarga de hierro hepática y unos niveles elevados de ferritina sérica.

5. ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO DE LA HIPERFERRITINEMIA

Ante la frecuencia del hallazgo de valores elevados de ferritina en analíticas realizadas de manera rutinaria, para interpretar dichos valores, es fundamental tener varias cosas presentes. En primer lugar las principales causas que engloban el 90% de hiperferritinemias, para iniciar en esta dirección el diagnóstico, en segundo lugar diferenciar entre hiperferritinemias con sobrecarga real de hierro e hiperferritinemias sin sobrecarga de hierro para actuar en consecuencia, y en tercer lugar saber que pruebas debemos tener en mente realizar para casos de hiperferritinemia que se escapan de la normalidad y requieren un enfoque más específico.

5.1. Diagnóstico

Una vez detectados niveles elevados de ferritina, existe otro parámetro analítico de gran importancia diagnóstica a tener en cuenta, la saturación de transferrina (ST). Al igual que en la ferritina, existen variaciones en su valor debido a las diferentes técnicas aplicadas en los laboratorios, no obstante, un estudio multiétnico y multirracial en Norteamérica fijó valores mayores del 50% en hombres y 45% en mujeres como referencia de elevación de ST.⁶ La ST ha sido ampliamente estudiada con el fin de encontrar su relación tanto con niveles elevados de ferritina como con una sobrecarga hepática de hierro, dado que ante unos niveles elevados de ferritina es primordial determinar la existencia o no de sobrecargas férricas. Finalmente los estudios han concluido que aun existiendo una elevación de ST en pacientes con sobrecarga de hierro, existía un número significativo de la muestra (44/191) con valores elevados de ferritina, sobrecarga de hierro, pero no presentaban aumento en los valores de ST.⁵ Por tanto puede concluir que la ST, a pesar de ser un marcador de utilidad diagnóstica unido a los valores de ferritina, no debe excluir el diagnóstico de hemocromatosis o sobrecargas férricas ante normalidad en sus valores, y deben utilizarse otras herramientas diagnósticas complementarias para estudiar correctamente las hiperferritinemias.

Entre las herramientas diagnósticas a tener en cuenta a la hora de enfocar el diagnóstico, es importante seguir las pautas que vamos a ver a continuación.

Primeramente realizar una anamnesis rigurosa, dado que el contexto clínico del paciente puede ser de gran utilidad para interpretar las cifras de ferritina. En dicha anamnesis debemos incluir antecedentes familiares, cataratas a edad temprana (<35 años), consumo de alcohol, historia transfusional, tratamientos con hierro, cáncer conocido, hepatopatía conocida, etc.

A continuación procederemos a la exploración física buscando signos de hepatomegalia, adenopatías, calcularemos el índice de masa corporal, mediremos tensión arterial y perímetro abdominal pensando en la posible presencia de un síndrome metabólico.

Por último solicitaremos una analítica que incluya hemograma, saturación de transferrina, glucosa, colesterol total y HDL, triglicéridos, transaminasas, GGT, proteína C reactiva y serologías de hepatitis.

Una vez hayamos realizado estos pasos, y atendiendo a los valores de ferritina obtenidos, tendremos en cuenta la clasificación de las posibles causas en función de los valores como queda reflejado en la Tabla 3⁵.

En primera instancia debemos descartar las cuatro patologías responsables del 90% de casos de hiperferritinemia como hemos visto con anterioridad; alcoholismo, síndrome inflamatorio, citolisis y síndrome metabólico. Una vez descartadas seguiremos los pasos indicados en las Figuras 4, 5¹⁰ y 6.

Si el nivel de ferritina es mayor de 1000 µg/L, dadas las evidencias existentes que indican probabilidad elevada de asociarse con una alteración grave de los parénquimas, especialmente el hepático, se debe proceder en estos pacientes a la realización de pruebas de medición de depósitos de hierro y genéticas pertinentes.

• Evaluación directa de depósitos de hierro (Biopsia hepática y RM)

La biopsia hepática ha sido considerada durante un largo periodo como el gold estándar para la determinación de sobrecarga férrica en el hígado, y para facilitar a su vez la evaluación de enfermedades hepáticas dado que permite un análisis a fondo de la histología tisular. No obstante se trata de un método invasivo cuya tasa de complicaciones es aceptable, típicamente alrededor del 0,5%, pero amenaza la vida por riesgo de hemorragias. La concentración hepática de hierro (CHH) se mide en micro moles de hierro por gramo de hígado seco ($\mu\text{mol Fe/g}$) o bien en mg / g . Considerándose valores de normalidad una CHH $< 36 \mu\text{mol Fe/g}$ y patológicos los reflejados en la Tabla 4. Por otra parte, la CHH es el parámetro que mejor se correlaciona con el grado de afectación estructural; todos los pacientes con CHH $> 400 \mu\text{mol Fe/g}$ tienen fibrosis o cirrosis hepática. Asimismo niveles de sobrecarga férrica superiores a 17 mg / g de peso seco se asocian con daño hepatocelular, y pacientes con valores por encima de este umbral también presentan mayor riesgo de sobrecarga cardíaca de hierro¹¹. Además la biopsia hepática, tiene interés pronóstico al documentar la presencia o no de cirrosis, dato fundamental para el posterior seguimiento del paciente. Según la mayoría de los autores está indicada con este fin pronóstico siempre que la ferritina sea mayor de 1.000 o exista una alteración de las enzimas hepáticas.¹²

Sin embargo la mayor limitación es la heterogeneidad espacial de deposición de hierro en el hígado. Varios estudios han demostrado que a pesar de tomarse piezas de tamaño considerable, la distribución del hierro en el hígado no se realiza de un modo uniforme, por lo que la medición de la CHH en las biopsias hepáticas está sujeta a errores de muestra, pudiendo existir una amplia variación en los resultados. Los errores de muestra han mostrado que una única biopsia puede no diagnosticar cirrosis en el 10-30% de los pacientes e incorrectamente clasificar la fibrosis en al menos un estadio en el 20-30%.¹³ Lo cual puede resultar en una alta variabilidad del muestreo, con un coeficiente de variabilidad que puede superar el 40%.

Debido a estos conocidos errores sistemáticos y aleatorios, su coste e invasividad, junto con la aparición de nuevos métodos hacen que la biopsia hepática ya no pueda ser considerada el gold estándar para la evaluación de los depósitos de hierro. En su lugar va tomando protagonismo un método indirecto para la medición de depósitos en todo el espesor hepático, como es el caso de la resonancia magnética (RMN) dada su comparativa como podemos ver en la Tabla 5.

La cuantificación de la CHH por RMN es un técnica no invasiva, utilizada en el diagnóstico de los pacientes con riesgo de sobrecarga férrica. Inició su andadura a finales de los 80 y uno de los trabajos fundamentales para la divulgación de la misma ha sido el del equipo de la Universidad de Rennes, Francia, liderado por el Dr. Y. Gandon. Este equipo ha puesto a punto una técnica de RM factible en cualquier máquina de 0.5, 1 o 1.5 teslas (T) y además ha desarrollado un modelo de cálculo por Internet, de acceso libre. Esta técnica detecta indirectamente la sobrecarga férrica debido al efecto paramagnético de los depósitos de hierro sobre los núcleos de hidrógeno del parénquima hepático. El patrón de afectación del órgano suele reflejar la etiología. En pacientes con HH, hay una afectación primordial del hígado, páncreas, y corazón, con respeto de órganos retículo endoteliales extra hepáticos (bazo, médula ósea, ganglios linfáticos). En cambio, en la talasemia y otras anemias transfusión dependientes, se afecta principalmente al SRE (hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos). La afectación de páncreas, corazón, y otros órganos no pertenecientes al SRE ocurre cuando la capacidad de almacenamiento del mismo ha sido superada. Asimismo esta prueba de imagen ha demostrado ser

una herramienta útil en casos de cirrosis hepática para evaluar la presencia de nódulos, ascitis, hipertensión portal, esplenomegalia y carcinoma hepatocelular. Sin embargo estas patologías pueden ser más fácilmente evaluadas mediante ecografía abdominal con un menor coste¹⁴.

En cuanto a su correlación para la medición de depósitos de hierro comparada con la obtenida mediante biopsia hepática, tras ser estudiada en multitud de trabajos^{15 16 17}, está considerada como una técnica fiable para los valores de CHH inferiores a 350 μmol y su sencillez y reproductibilidad hacen que sea interesante para la estandarización de la RM como herramienta de cuantificación de la CHH.

En el trabajo realizado por Alústiza Echeverría et al.¹⁸ con valores de cuantificación por RM por debajo de 36 $\mu\text{mol.Fe/g}$ se obtuvo una sensibilidad del 54%, una especificidad del 100% y un VPP del 100% para la ausencia de sobrecarga férrica. Con valores de cuantificación de la CHH por RM por encima de los 80 $\mu\text{mol.Fe/g}$ una sensibilidad y un VPN del 100%, de forma que valores de cuantificación por RM < 80 $\mu\text{mol.Fe/g}$ permiten descartar con seguridad una alta sobrecarga. Sin embargo, la especificidad es solo del 50%. Por ello concluyeron de sus resultados que existe una correlación entre la cuantificación realizada mediante RM de 1 Tesla y la realizada mediante biopsia hepática, pero mostrando también entre ambas mediciones algunas diferencias importantes para la práctica clínica. El diagnóstico de normalidad es totalmente fiable (VPP 100%), de forma que la RM de 1 Tesla es una buena herramienta para descartar sobrecarga férrica, ya que ningún paciente con sobrecarga real en la biopsia fue infravalorado en la RM, y un buen método diagnóstico para descartar sobrecarga férrica, tanto media (> 36 $\mu\text{mol.Fe/g}$) como alta (> 80 $\mu\text{mol.Fe/g}$), sugestiva de hemocromatosis fenotípica. Sin embargo, con el diagnóstico de sobrecarga son frecuentes los falsos positivos, con tendencia a la sobrevaloración de la CHH; la RM de 1,5 Teslas, con un modelo de cálculo validado, es una buena alternativa para cuantificar más exactamente la CHH

El reto actual de la técnica de cuantificación de la CHH mediante RM es su estandarización en diferentes centros para que pueda ser realmente tenida en cuenta en los algoritmos diagnósticos de la HH. Esta estandarización requiere todavía más trabajos comparando los resultados con la cuantificación real de la CHH realizada sobre biopsia hepática.

Por último mencionar la existencia de la flebotomía de prueba como otro método de medición. Gracias a ella se mide la cantidad de hierro que es retirada mediante las sangrías. Este método puede determinar los depósitos corporales totales, pero no puede usarse en los pacientes transfusión-dependientes con sobrecarga férrica y se acepta generalmente sólo si el procedimiento aporta beneficio terapéutico.

De esta forma, una vez demostrada la sobrecarga férrica en el paciente mediante uno de los métodos comentados, dicho paciente requerirá estudios genéticos adicionales en laboratorios especializados. Estos se llevarán a cabo en función de la ST obtenida como vemos en la Tabla 6.

5.2. Tratamiento

Una vez determinada la causa desencadenante de valores elevados de ferritina, y la existencia o no de depósitos de hierro, debemos proceder no solo a corregir estos valores y depósitos, sino a tratar la causa desencadenante de manera individualizada. A continuación desarrollaremos el tratamiento recomendado en las causas más frecuentes de hiperferritinemia vistas¹.

- **Hemosiderosis:** La Hemosiderosis transfusional se puede tratar con quelantes de hierro o flebotomías muy controladas. Algunos casos de hemosiderosis idiopática pulmonar han respondido favorablemente a un tratamiento con cortico esteroides orales, a pesar de que no debemos olvidar los importantes efectos secundarios de estos. También se han descrito en la literatura otros tratamientos con inmuno-moduladores.
- **Porfiria cutánea tarda:** Los pacientes diagnosticados de PCT deben evitar el consumo de alcohol, los suplementos de hierro, la exposición excesiva a la luz solar, así como los estrógenos y la exposición a hidrocarburos cíclicos, todos estos factores pueden potencialmente exacerbar la enfermedad. El exceso de hierro (debido a alta frecuencia de mutaciones del gen de la hemocromatosis hereditaria HFE en pacientes con PCT) se trata con flebotomías (ver tratamiento de la hemocromatosis en apartado 6). Se utilizan dosis bajas de cloroquina (medicamento antipalúdico) para aumentar la excreción de porfirinas y su eliminación del hígado. Asimismo si existe hepatitis C vírica esta debe ser tratada.
- **Síndrome hereditario de hiperferritinemia con cataratas (HHCS):** En el Síndrome Hereditario de Hiperferritinemia con Cataratas, aparte de las cataratas, no hay otras manifestaciones clínicas asociadas a este síndrome y el pronóstico es bueno. Se debe realizar un diagnóstico adecuado y correcto para evitar las flebotomías, ya que no son bien toleradas y producen una anemia del paciente, y se deben operar quirúrgicamente las cataratas.
- **Hiperferritinemia hereditaria benigna:** En la Hiperferritinemia benigna no hay manifestaciones clínicas asociadas y el pronóstico es bueno. No se requiere ningún tratamiento, y debemos realizar un diagnóstico adecuado y correcto para evitar las flebotomías.
- **Aceruloplasminemia:** No hay tratamiento específico establecido para los síntomas neurológicos. La sobrecarga de hierro en el hígado puede reducirse mediante flebotomías, aunque el volumen de sangre extraída en cada sesión y la frecuencia de las flebotomías debe ser controlada cuidadosamente. En pacientes con niveles de hemoglobina muy bajos o aquellos intolerantes a las flebotomías se debe hacer una terapia de quelación de hierro (deferroxamina, la deferiprona o el deferasirox).
- **Síndrome metabólico:** Los pacientes con síndrome metabólico mejoran sensiblemente sus niveles de ferritina controlando aquellas variables relacionadas con el síndrome que es posible controlar (sobrepeso, hipertensión, dislipemia, hiperglicemia, nivel de ejercicio físico, cambio estilo de vida, etc). En este punto es primordial la intervención del médico de AP para el control de estos factores y seguimiento riguroso del paciente.
- **Hepatitis enólica:** La abstinencia alcohólica revierte el daño hepático o, en casos más avanzados, evita que la enfermedad empeore. Se debe seguir una dieta especial para corregir las deficiencias nutricionales que ocurren a menudo en personas con hepatitis alcohólica. Por otra parte se pueden recetar medicamentos como los corticosteroides en caso de hepatitis alcohólica grave. Estos fármacos han demostrado un beneficio a corto plazo en el aumento de la supervivencia. Los esteroides tienen efectos secundarios importantes y no se recomiendan si el paciente presenta problemas renales, sangrado gastrointestinal o una infección. Aproximadamente un 40% de las

personas no responden a los corticosteroides. No debemos olvidar advertir sobre evitar la exposición al virus de la hepatitis, y que el alcohol potencia los efectos perjudiciales de virus de la hepatitis y contribuye al desarrollo de la cirrosis hepática.

- **Hepatitis vírica:** Se requiere de una historia detallada y un examen físico completo. Los pacientes deben ser consultados sobre el consumo de alcohol, y evitarlo, así como el de medicamentos tóxicos para el hígado. Se pueden recomendar dietas altas en calorías si el paciente está bajando de peso. No existe un tratamiento específico para la hepatitis A porque el virus se eliminará por sí mismo. En la mayoría de los casos de hepatitis A, el hígado se recupera por completo en un mes o dos sin ningún daño permanente. La infección por hepatitis B (HVB) por lo general no requieren tratamiento porque la mayoría de los adultos eliminan la infección espontáneamente. Algunos pacientes pueden necesitar medicación con antivirales y/o moduladores del sistema inmune (interferón alfa). La respuesta al tratamiento difiere dependiendo del genotipo vírico. El tratamiento para el HVC consiste en una combinación de interferón alfa y el fármaco antiviral ribavirina. Las respuestas al tratamiento varían según el genotipo vírico. El tratamiento y las recomendaciones pueden variar dependiendo de la presencia de otras enfermedades concurrentes y/o otras infecciones virales concomitantes.
- **Inflamación:** Existen múltiples causas de la inflamación aguda o crónica. Posibles causas de una inflamación crónica pueden ser infecciones persistentes, enfermedades mediadas por el sistema inmune (reacciones alérgicas, enfermedad de Crohn, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still) o exposiciones prolongadas a agentes tóxicos exógenos (por ejemplo la exposición al polvo de sílice produce silicosis) o endógenos (por ejemplo la acumulación de lípidos LDL en los vasos sanguíneos causa aterosclerosis). Además, la inflamación crónica es importante en el desarrollo del cáncer y en enfermedades degenerativas, como el Alzheimer. Muchas enfermedades cursan con inflamación y cada una precisa de un tratamiento concreto y específico. Debido a la doble funcionalidad de la ferritina como proteína de almacenamiento de hierro y proteína de respuesta de fase aguda es importante descartar en personas con hiperferritinemia que no exista una inflamación que pueda ser la causante del incremento de ferritina. Para ello se deben medir marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), y una vez hallada la causa, tratarla directamente.
- **Intoxicación por hierro:** Se administrarán las medidas de soporte vital que sean convenientes, incluyendo hidratación, transfusiones, corrección de acidosis, estabilización cardiovascular, etc. Impedimos la absorción de hierro mediante jarabe de ipecacuana. Debemos valorar su eficacia en ingesta de menos de 2 horas si el paciente no ha vomitado espontáneamente y tiene preservado el nivel de conciencia. El lavado gástrico, no se recomienda en niños por el gran tamaño de los comprimidos, y el lavado intestinal total, puede ser útil cuando los comprimidos están aglutinados o producen obstrucción, pero contraindicado en pacientes con íleo paralítico, sospecha de perforación y megacolon, al ser pacientes con una motilidad intestinal no adecuada. Hemos de instaurar tratamiento quelante específico con Dexferroxamina parenteral que consigue eliminar 9 microgramos de hierro libre por cada 100 miligramos de Dexferroxamina administrada. Si después de la descontaminación permanecen restos de comprimidos en el intestino, puede ser necesario una endoscopia o gastroscopia.
- **Insuficiencia renal crónica:** La presencia de enfermedad renal crónica confiere un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiovascular. Además las personas con enfermedad renal crónica a menudo tienen otros factores de riesgo para la enfermedad cardíaca, como la hiperlipidemia. La causa más común de muerte en personas con enfermedad renal crónica es por lo

tanto la enfermedad cardiovascular en lugar de la insuficiencia renal. Se recomienda por lo tanto un tratamiento riguroso contra la hiperlipidemia, controlar la presión arterial y tratar la enfermedad de origen cuando sea posible.

- **Neoplasia:** Los tratamientos de los distintos cánceres que cursan con hiperferritinemia son específicos para cada tipo y subtipo de cáncer.
- **Transfusiones sanguíneas repetidas:** Las transfusiones sanguíneas múltiples son necesarias para el tratamiento de algunas anemias hereditarias como son la talasemia, las anemias congénitas sideroblásticas y las anemias diseritropoyéticas y en algunas enfermedades adquiridas como el síndrome mielodisplásico. Sin embargo, se debe contabilizar el número de transfusiones realizadas para instaurar un tratamiento de quelación de hierro que evite una sobrecarga de hierro en estos pacientes.
- **Anemias hemolíticas:** Las anemias hemolíticas engloban un grupo amplio y heterogéneo de patologías, algunas adquiridas como las autoinmunes o las anemias microangiopáticas, y otras hereditarias como las membranopatías, hemoglobinopatías o enzimopatías, entre otras. En ocasiones la hemólisis puede compensarse por la propia médula ósea y no cursan con anemia (esferocitosis hereditaria, hemoglobina C homocigota...), y en el resto, la anemia será desde leve a severa. En todas las patologías puede existir un grado variable de sobrecarga férrica, debido a la propia destrucción de los hematíes a nivel intravascular, en algunas de estas anemias se produce eritropoyesis ineficaz con aumento de la absorción de hierro, o debido al propio soporte transfusional en las anemias severas fundamentalmente. Las anemias hemolíticas con evidencias de sobrecarga férrica deben tratarse. En este grupo de trastornos, al presentar anemia en mayor o menor medida, las flebotomías no están indicadas y son los quelantes del hierro los utilizados, en sus diferentes preparados en función de la etiología y la causa de la sobrecarga. La deferiprona es un quelante oral que sólo tiene indicación en talasemias mayores o intermedias, aunque existen casos reportados de su uso en otros tipos de patologías como las drepanocitosis. El deferasitox, otro quelante oral, que de momento sólo tiene indicación en las sobrecargas férricas debidas a transfusión (se espera en poco tiempo que pueda emplearse en algunas sobrecargas férricas por eritropoyesis ineficaz y sin necesidades transfusionales). La desferoxamina, de uso parenteral, que es el utilizado en todas aquellas anemias hemolíticas con sobrecarga férrica y que no han sido transfundidas o sólo de manera aislada. Se suele utilizar en infusión subcutánea mediante una bomba de administración pero puede administrarse de forma intramuscular en aquellos casos con menor sobrecarga.

Sin evidencia de sobrecarga férrica, se vigilarán durante los controles sucesivos y se planteará su tratamiento cuando sus niveles de ferritina y de saturación de transferrina sobrepasen la normalidad, con especial atención a aquellos pacientes con unos niveles de ferritina sérica de más de 1000µg/L. Además del tratamiento de la sobrecarga férrica, se realizarán aquellos tratamientos indicados en cada patología concreta cuando los haya (corticoides en las hemolíticas autoinmunes, transfusiones sanguíneas...). El manejo y tratamiento de muchas de estas anemias hemolíticas debe ser controlado por un especialista con experiencia en el tratamiento de las mismas.

- **Anemias con sobrecarga de hierro:** Las anemias graves se tratan con transfusiones de glóbulos rojos. Las transfusiones deben ser controladas debido a que contribuyen a la sobrecarga de hierro. En algunos casos, la suplementación continua de hierro oral o hierro intravenoso puede aumentar los valores de hemoglobina y mejorar la calidad de vida del paciente. La sobrecarga de hierro se trata con terapia de quelación. El trasplante de médula ósea se ha llevado a cabo con éxito en algunos pacientes (β-talasemia mayor, SLC25A38 CSA, y otros). La idoneidad de este tratamiento

debe ser cuidadosamente evaluado por especialistas en la materia. Un tratamiento con eritropoyetina (EPO) puede reducir la dependencia de las transfusiones en algunos casos. En algunos casos, la extirpación del bazo (esplenectomía) puede mejorar la anemia y por lo tanto la situación clínica del paciente. Sin embargo, puesto que el bazo tiene funciones relevantes para la inmunidad, la decisión de si esta operación es de beneficio debe ser realizada por un especialista en el campo.

- La anemia sideroblástica ligada al X pueden responder al tratamiento con vitamina B6 (piridoxina) y ácido fólico. En los casos con anemia grave que no responden se necesitan medidas de apoyo como transfusiones de glóbulos rojos. Otras anemias sideroblásticas (Anemias sideroblásticas debidas a mutaciones en el gen SLC25A38 o el gen GLRX5) no responden al tratamiento con vitamina B6 (piridoxina) y los pacientes a menudo necesitan transfusiones regulares.
- En la atransferrinemia, infusiones periódicas de plasma o apotransferrina purificada puede permitir la corrección de la anemia y un desarrollo normal, sin sobrecarga de hierro. El tratamiento con agentes quelantes, flebotomías controladas o ambos pueden ser requeridos para disminuir la sobrecarga de hierro tisular.
- En pacientes con anemia diseritropoyética tipo 1 pueden requerir un tratamiento con interferón alfa para normalizar el recuento sanguíneo. Este tipo de tratamiento tiene que ser controlado por un especialista con experiencia en el tratamiento de anemias crónicas.

6. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (HH)

6.1. Fisiopatología y evolución de la enfermedad

A diferencia de las hemocromatosis secundarias a otros procesos, en la hemocromatosis primaria o hereditaria, la acumulación de hierro en los tejidos resulta de una alteración genética presente desde el nacimiento. Con el estudio de esta patología durante un largo periodo de tiempo, se ha observado como en la mayoría de casos dicha mutación se asocia al gen HFE descubierto en 1996 por Feder et al.

Este tipo de hemocromatosis se caracteriza por una absorción intestinal inapropiada de hierro a través de los enterocitos duodenales aumentando el hierro plasmático del paciente, junto con un aumento del derivado de los macrófagos del retículo endotelial. En el caso de los pacientes con HH existe una mala regulación de la hepcidina por mutaciones en genes reguladores de la misma, lo cual conlleva un fallo en su papel regulador de absorción intestinal de hierro permitiendo la entrada continua y desproporcionada de este. Por su parte los macrófagos del retículo endotelial retiran glóbulos rojos dañados de la circulación sanguínea y reciclan su contenido de hemoglobina, devolviéndolo a circulación plasmática para ponerlo a disposición del organismo para síntesis de nuevas células en medula ósea o bien con otros fines, en estos este mecanismo se lleva a cabo sin buena regulación y conlleva un aumento importante de los niveles de hierro plasmáticos.¹⁹

Sin tratamiento adecuado, el acumulo progresivo de hierro a lo largo de la vida del paciente desemboca en alteraciones de diversos órganos, fundamentalmente de células parenquimatosas hepáticas, pancreáticas, cardíacas y gonadales. El sistema cardíaco y endocrino son especialmente susceptibles probablemente porque sus células poseen más mitocondrias y menos antioxidantes que los hepatocitos, de manera que son las primeras afectadas por el acumulo férrico, como podemos ver en la imagen. Así pues en función de la edad del paciente y el perfil fenotípico podemos hacer una

aproximación diagnóstica al tipo de HH que padece antes de realizar los test genéticos como podemos ver en la Figura 7.

La HH presenta una etapa inicial asintomática, y en fase avanzada cursa con cirrosis hepática, diabetes, hiperpigmentación cutánea, fallo cardíaco, artralgias, hipogonadismo y disminución de la libido. La cirrosis hepática progresa a carcinoma hepatocelular primario en una tercera parte de los afectados de HH, por lo que la prevención de la HH es una forma de prevención de dicho cáncer. Los rasgos típicos de HH en fase avanzada como piel bronceada, diabetes mellitus y cirrosis fueron descritos ya en 1865 por Trousseau, posteriormente fue reconocida su relación con la sobrecarga férrica y aunque hoy en día los pacientes de HH pueden llegar a presentar esta clínica, es lo menos frecuente dado que la tendencia actual es la de detectar a los pacientes en una fase más temprana antes de que ocurra un daño tisular irreversible. En la práctica clínica habitual la sintomatología que más frecuentemente podemos encontrar es muy inespecífica y cursa con fatiga, artralgias, hepatomegalia o dolor abdominal. Las personas afectas de HH normalmente empiezan a presentar síntomas entre los 30 y los 50 años aunque la presencia de factores concomitantes puede adelantar la sintomatología. Una sintomatología plena se da normalmente entre los 40 y los 60 años, aunque la enfermedad en estado latente puede ser detectada mucho antes a través de test bioquímicos y genéticos.²⁰

En el caso de la HH causada principalmente por la mutación C282Y del gen HFE, fue publicado en 2001 por Bacon cuatro estados de la enfermedad diferenciados:

1. Predisposición genética (genotipo C282Y/C282Y) sin ninguna alteración adicional.
2. Sobrecarga de hierro (aprox. 2-5 g) sin anomalías adicionales.
3. Sobrecarga de hierro con sintomatología temprana.
4. Sobrecarga de hierro con daño en los órganos: cirrosis, diabetes mellitus, artritis destructiva, cardiomiopatía, hipogonadismo hipogonadotrofo.

6.2. Tipos de HH

Atendiendo a los estudios genéticos y las mutaciones que se han ido descubriendo y se relacionan con la HH, se han descrito fundamentalmente los siguientes tipos:

- **Hemocromatosis Hereditaria tipo I Gen HFE en 6p21.3:** Se trata de la HH más frecuente y en la que vamos a centrar fundamentalmente el resto de apartados. Los pacientes afectados de HH tipo I son aquellos con un genotipo homocigoto para la mutación C282Y del gen HFE y con evidencia de sobrecarga férrica. Actualmente no se considera que las variaciones H63D y S65C o el genotipo C282Y en heterocigosis del gen HFE sean causantes de HH de tipo I por sí solas. En personas con un genotipo diferente a C282Y homocigoto hay que estudiar si existen otros factores genéticos o no genéticos adicionales (estudio completo de mutaciones en genes de Hemocromatosis Hereditaria y presencia de enolismo, síndrome metabólico, enfermedad hepática, porfiria).

- **Hemocromatosis Hereditaria tipo II Gen HAMP/ HFE2 en 1q21:** Los pacientes son aquellos con mutaciones funcionales en los genes HAMP (proteína Hpcidina) o HFE2 (proteína Hemojuvelina) y con evidencia de sobrecarga férrica.

- **Hemocromatosis Hereditaria tipo III Gen TFR2 en 7q22:** Los pacientes son aquellos con mutaciones funcionales en el gen TFR2 (proteína Transferrina) y con evidencia de sobrecarga férrica.

- **Hemocromatosis Hereditaria tipo IV Gen IREG1/FPN1 en 2q32:** Los pacientes son aquellos con mutaciones funcionales en el gen SLC40A1 (proteína Ferroportina) y normalmente sólo tendrán evidencia de sobrecarga férrica los pacientes con Hemocromatosis Hereditaria de tipo IVB ya que la forma IVA normalmente no presenta daño tisular ni complicaciones clínicas.

No debemos olvidar, a pesar de tratarse de una minoría, que existen mutaciones en otros genes distintos del HFE que pueden condicionar la presencia de hemocromatosis como vemos en la Tabla 7¹¹. Sin embargo son casos excepcionales y extremadamente infrecuentes en la práctica clínica que deben ser siempre manejados por especialista formados en la materia que enfoquen de manera adecuada la petición e interpretación de los estudios genéticos como vamos a ver.

6.3. Estudios genéticos:

En lo referente a las mutaciones en el gen HFE, los estudios han demostrado como en torno al 90% de las HH se dan en pacientes homocigotos para la mutación C282Y. No obstante otra mutación cobra importancia en el diagnóstico e interpretación de test genéticos, la mutación H63D. Esta última no causa el mismo efecto intracelular pero en el estudio poblacional HEIRS se observó cómo los heterocigotos compuestos (C282Y / H63D) y menos comúnmente los homocigotos H63D pueden parecerse a los homocigotos C282Y con sobrecarga de hierro de leve a moderada. Estos últimos genotipos son mucho más comunes que los homocigotos C282Y en la población general, no obstante los estudios poblacionales han demostrado que la mayoría de los pacientes con C282Y / H63D o H63D / H63D tienen ferritina sérica y saturación de transferrina normal por lo cual no son comúnmente incluidos en grandes series de pacientes con hemocromatosis típica.

Teniendo en cuenta todos estos datos obtenidos en amplios estudios poblacionales, el problema real reside en la interpretación de los resultados arrojados por los test genéticos. A continuación podemos ver de manera simplificada las diferentes combinaciones genéticas y cómo actuar conforme a ellas.¹¹

- **Homocigoto C282Y:** Este es el patrón genético clásico que se observa en más del 90% de los casos típicos de HH. La expresión de la enfermedad varía desde la ausencia de evidencia de sobrecarga de hierro, hasta la existencia de una sobrecarga masiva con disfunción orgánica. En lo que respecta a afectación de familiares, los hermanos tienen aproximadamente una probabilidad de 1 de cada 4 de ser afectados y deben ser sometidos a pruebas genéticas. Los hijos para verse afectados, requieren que el otro progenitor sea al menos un heterocigoto. Una vez obtenido el genotipo, si los estudios del metabolismo del hierro son normales, debe barajarse la posibilidad de tener pruebas genéticas con resultado falso positivo o bien un homocigoto no expresivo.

- **Heterocigoto compuesto C282Y/H63D:** Este paciente lleva una copia de la mutación principal y una copia de la mutación menor. En su mayoría los pacientes con este patrón genético presentan estudios normales de metabolismo del hierro. Tan solo se ha encontrado un pequeño porcentaje de heterocigotos compuestos con ligera sobrecarga de hierro. Una sobrecarga severa suele observarse solo cuando la mutación cuenta con otro factor de riesgo concomitante (alcoholismo, hepatitis viral)

- **Heterocigoto C282Y:** Este paciente es portador de una copia de la mutación principal. Este patrón se observa en alrededor del 10% de la población caucásica y suele asociarse con estudios normales de

hierro. En raros casos, los estudios de hierro son altos en el rango esperado en un homocigoto en lugar de un heterocigoto. Estos casos pueden llevar una mutación desconocida de la hemocromatosis, y la biopsia del hígado es útil para determinar la necesidad de la terapia de flebotomía.

- **Homocigoto H63D:** Este paciente es portador de dos copias de la mutación menor. La mayoría de los pacientes con este patrón genético tienen estudios normales de hierro, tan solo se ha encontrado un pequeño porcentaje de estos casos con sobrecarga de hierro de leve a moderada. La sobrecarga severa suele observarse si presenta factores de riesgo concomitantes (alcoholismo, hepatitis viral).

- **Heterocigoto H63D:** Estos pacientes portan una sola copia de la mutación menor. Este patrón se observa en alrededor del 20% de la población caucásica y suele asociarse con estudios normales de hierro. Se trata de un patrón tan común en la población general que la presencia de sobrecarga de hierro puede estar relacionada con otro factor de riesgo. La biopsia hepática puede ser necesaria para determinar la causa de la sobrecarga de hierro y la necesidad de tratamiento en estos casos.

- **No existen mutaciones HFE:** Existen otras enfermedades de sobrecarga de hierro asociadas con mutaciones en otros genes relacionados con el hierro (receptor de transferrina 2, ferroportina, HJV, hepcidina). Las pruebas genéticas no están ampliamente disponibles para estas condiciones, pero probablemente otras mutaciones de hemocromatosis serán descubiertas en el futuro. En estos casos, si la sobrecarga de hierro está presente sin ninguna mutación de HFE, debe revisarse cuidadosamente la historia clínica, presencia de otros factores de riesgo y la biopsia hepática puede ser útil para determinar la causa de la sobrecarga de hierro y la necesidad de tratamiento. La mayoría de estos casos son casos aislados y no familiares.

6.4. Penetrancia y prevalencia

Multitud de estudios han intentado a partir de muestras, ya sea de pacientes con HH o bien de población general, llegar a resultados concluyentes sobre las cifras reales de HH y mutaciones en nuestro medio. Hoy en día sabemos que la mutación C282Y se encuentra en Europa desde hace más de 4000 años y su distribución geográficamente coincide con las rutas seguidas en el pasado por los vikingos.²¹ Esta variabilidad geográfica ha sido ampliamente estudiada como se ve en la figura 8. Recientemente, el estudio HEIRS (Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study)²² ha añadido nueva información y corroborado la que ya se tenía. Este estudio multicéntrico y multiétnico sobre hemocromatosis incluyó cerca de 100.000 participantes de Estados Unidos y Canadá, y como se había observado ya, los homocigotos C282Y son significativamente más comunes en población caucásica o descendiente de esta, que en otros grupos étnicos. La mutación homocigota para C282Y se encuentra en 4-5 de cada 1000 personas descendientes del norte de Europa, estando presente en más del 80% de los 2802 pacientes con hemocromatosis recogidos en 32 estudios de esta región geográfica.²³ Asimismo el porcentaje de pacientes varía en la población Europa como vemos en la imagen, de manera que la frecuencia alélica poblacional más elevada de la mutación C282Y ha sido de un 14% observado en Irlanda. En general, la frecuencia de la mutación C282Y disminuye en Europa con la latitud, llegando a alcanzar en el sur de Europa (Grecia, Italia, España y Portugal) una frecuencia alélica entre un 1,3 a un 3,2. Por ello esta mutación parece ser específica de los europeos ya que muy raramente se ha detectado en africanos, asiáticos, asiáticos australianos o americanos nativos.

Por su parte la mutación H63D presenta menor prevalencia, presentándose únicamente en un 5.3% de los 2802 pacientes con HH de 32 estudios, y como heterocigoto compuesto. En lo que respecta a

variaciones geográficas es mucho menor, y sigue una distribución mucho más amplia que la mutación C282Y, con alta frecuencia por toda Europa y una frecuencia moderadas en el norte de África, en el medio Este, y en partes de Asia. En esta mutación la frecuencia europea más baja descrita es de un 4,5% observada en Groenlandia, al igual que la más baja de la mutación C282Y. La mayoría de las poblaciones europeas estudiadas tiene una frecuencia alélica de H63D de entre el 10% y el 20%, y se han observado frecuencias mayores del 20% en Holanda, Bulgaria, España y Portugal. La H63D frecuencia alélica más alta reportada es del 30.4% en la población vasca que es otra población periférica que se cree que se originó de una tribu europea paleolítica.

En cuanto a la mutación S65C también relacionada con el exceso de hierro al combinarse con C282Y en el otro alelo, presenta una frecuencia alélica prácticamente insignificante, de aproximadamente un 0,5%, alcanzando sus valores más elevados en Gran Bretaña y Francia.

CRIBADO PARA HH

Una vez tenemos toda la información sobre la HH, su desarrollo, consecuencias en el organismo, distribución geográfica, etc. Se ha planteado una cuestión que es motivo de debate y de difícil consenso, el hecho de realizar o no un cribado para esta patología. Un mayor conocimiento de la enfermedad, sabiendo que el diagnóstico precoz previo a la irreversibilidad de las lesiones, y el sencillo tratamiento de la misma mediante flebotomías hasta la normalización de la cantidad de hierro en el organismo son muy efectivas, equiparando la esperanza de vida a la de las personas sanas, unido a los avances científicos y el desarrollo de test genéticos de fácil acceso, hacen a la comunidad científica plantearse si realmente sería beneficiosa la realización de un protocolo de screening para el diagnóstico precoz de la HH.

Respecto a la metodología a emplear, el cribado de la HH puede ser realizado mediante: un cribado fenotípico, un cribado fenotípico/genotípico o un cribado genotípico/fenotípico. El cribado fenotípico consiste en pruebas bioquímicas de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina y ferritina sérica), mientras que un cribado genotípico consiste en el análisis de la mutación C282Y del gen HFE. Respecto a la aceptación del test por parte de la población tanto el cribado fenotípico/genotípico como el genotípico/fenotípico presentan una buena aceptación, inicialmente el fenotípico presentaba menor aceptación en el momento en que se incluía la biopsia hepática, no obstante los avances en la RM pueden ser determinantes para una mejor aceptación del mismo.

Sin embargo el análisis genético presenta todavía una cuestión sin resolver que hace a algunos expertos en el campo de la salud pública mostrarse reticentes a un cribado poblacional hasta que se posea más información. Se trata de la penetrancia de la mutación C282Y, varios datos apuntan hacia una penetrancia incompleta del genotipado homocigoto de la mutación C282Y, de manera que no todo aquel que presente este genotipo desarrollará la enfermedad. Por otro lado, se encuentran los especialistas que tratan casos irreversibles de la enfermedad debidos a un retraso en el diagnóstico, lo cual les lleva a posicionarse a favor de este diagnóstico precoz mediante cribado poblacional.

Por otra parte no debemos olvidar como la variabilidad geográfica de la mutación debería condicionar el área de implantación de cribado, dado que como demostró el estudio HEIRS²² y podemos ver en la figura en una población total de participantes un 13% presentaban ferritinas elevadas, y solo un 0.3% eran homocigotos C282Y. Por tanto concluyeron que desde su experiencia y los datos obtenidos, no

recomiendan cribado poblacional en atención primaria a pesar de la buena aceptación de los test genéticos disponibles.

6.5. Diagnóstico

Síntomas sugestivos, el valor de la saturación de transferrina, la ferritina sérica y la medición de depósitos de hierro, son los parámetros considerados históricamente de referencia en el diagnóstico de la HH. Actualmente a estos datos hay que añadir la posibilidad del análisis genético del gen HFE.

- **Valores de ferritina sérica:** Se ha demostrado como valores elevados de ferritina sérica pueden considerarse un marcador altamente sensible de sobrecarga férrica en pacientes con hemocromatosis. No obstante, los niveles de ferritina como hemos visto con anterioridad, presentan muy baja especificidad y un amplio abanico de situaciones en las cuales pueden encontrarse elevados. Por tanto en los casos de hemocromatosis en la práctica clínica habitual, los niveles de ferritina elevados únicamente deberán ser considerados como marcadores de sobrecarga tisular de hierro en homocigotos C282Y sin otros factores concomitantes que alteren niveles de ferritina.

- **Saturación de transferrina:** En el caso de la HH aumenta su utilidad dado que la primera expresión fenotípica de la enfermedad es una elevación de la TS que indica un exceso de transporte de hierro desde el intestino y ocurre antes de una sobrecarga de hierro significativa. No existen unos valores universales de límite superior normal para la saturación de transferrina, pero valores >45-50% se consideran elevados dependiendo de las condiciones en las que se extrajo la muestra de sangre. El primer paso para el diagnóstico de la HH es la medición de saturación de transferrina (ST) en sangre en dos ocasiones separadas tres meses entre sí. Sin embargo no debemos olvidar que la especificidad de este parámetro es menor del 50%, siendo también positivo en hepatopatías crónicas y otras formas secundarias de sobrecarga férrica.

- **Estudios genéticos:** Se han propuesto diversos algoritmos diagnósticos basados en pruebas genéticas para la identificación de hemocromatosis. No obstante hemos de tener en cuenta que el empleo del genotipo del paciente, de manera aislada, puede conducir a la inclusión en el diagnóstico de HH de pacientes sin síntomas, e incluso sin sobrecargas férricas. Puede deducirse de todo esto la importancia numérica de pacientes con alteración analítica del metabolismo del hierro, pero con diagnóstico genético no concluyente. En estos casos deberá evaluarse directamente el hierro almacenado en el organismo, lo que clásicamente se ha realizado mediante cuantificación de la concentración de hierro en hígado (CHH) por medio de una biopsia hepática. De esta manera, la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades del hígado (AASLD) propugna que en los casos con estudio genético negativo con elevación de la ST y alteración de las enzimas hepáticas debe cuantificarse la CHH mediante biopsia hepática.²⁴ Por tanto, estos estudios no deben reemplazar el juicio clínico derivado de la historia del paciente y una anamnesis rigurosa, de manera que en la práctica clínica habitual se debe combinar la información fenotípica y genotípica de los pacientes para alcanzar un mejor diagnóstico. Para ello es importante tener en cuenta las recomendaciones en población general para realizar estudios genéticos y el nivel de evidencia de las mismas que encontramos detalladas en la Tabla 8.¹⁶

• Evaluación directa de depósitos de hierro (Biopsia hepática y RM)

Cuando los resultados de la saturación de transferrina y la ferritina sérica son persistentemente elevados, históricamente se realiza la biopsia hepática ya que permite verificar el diagnóstico de HH y determinar la existencia de fibrosis o cirrosis, así como la medición de los depósitos de hierro.

La concentración hepática de hierro (CHH) se mide en micro moles de hierro por gramo de hígado seco ($\mu\text{mol Fe/g}$). Considerándose valores de normalidad una CHH $< 36 \mu\text{mol Fe/g}$. Valores por encima de $71 \mu\text{mol Fe/g}$ son altamente sugestivos de HH. Además en pacientes con hemocromatosis genética, como la acumulación es progresiva deberemos calcular el índice hepático de hierro (IHH) dividiendo la CHH por la edad del paciente. Un valor de IHH mayor de 1,9 se considera indicativo de HH2.

Así pues se considera un diagnóstico de HH en ausencia de otras causas conocidas de sobrecarga de hierro secundaria si en la evaluación de la biopsia hepática por lo menos se presenta 1 de los siguientes 3 criterios²⁵:

- Grado 3 o 4 en la tinción de azul de Perls (tinción del hierro almacenado)
- HIC (concentración de hierro hepático) $> 80 \mu\text{mol}$ por gramo de tejido seco
- HII (índice de hierro hepático) $\geq 1,9$
- También se considera un diagnóstico de HH si los gramos de hierro extraídos a través de la terapia por flebotomías son ≥ 4

Como vemos la biopsia hepática ha sido el gold estándar para la medición de los depósitos de hierro, sin embargo, el carácter invasivo y sus limitaciones diagnósticas, comentadas anteriormente en el punto 5, son inconvenientes. Además a pesar de su baja tasa de complicaciones, la necesidad de puncionar directamente el hígado hace que con frecuencia no sea factible o deseable, sobre todo para mediciones continuadas a lo largo del tiempo, asimismo al ser un método invasivo, no sería razonable tener que utilizarlo en grandes estudios poblacionales para el diagnóstico precoz de la HH. Actualmente hemos visto como existen pruebas de imagen que nos permiten de una manera menos invasiva la determinación del atesoramiento de hierro, como es el caso de la resonancia magnética. Esta técnica detecta indirectamente la sobrecarga férrica debido al efecto paramagnético de los depósitos de hierro sobre los núcleos de hidrógeno del parénquima hepático. Además la gran disponibilidad de la técnica hace que sea considerada actualmente como la más interesante para realizar estos estudios no invasivos de cuantificación de la CHH. En lo que respecta a niveles umbral de sobrecarga férrica evaluada mediante RM y correlación con las determinaciones por biopsia hepática seguiríamos los mismos que desarrollamos anteriormente en el punto 5 de este trabajo.

Así pues, teniendo en cuenta las opciones diagnósticas con que contamos actualmente, se ha protocolarizado mediante algoritmos el manejo diagnóstico de la hemocromatosis como vemos en la Figura 10.¹⁹

De manera que en pacientes con síntomas o signos sugestivos de hemocromatosis, se deben evaluar los parámetros séricos de hierro, dado que si alguno de los síntomas está relacionado con la hemocromatosis, el TS y el nivel de ferritina sérica se incrementarán ambos. Hallazgos de este tipo en sujetos blancos son indicación para estudios genéticos del HFE. Si el paciente es un homocigoto C282Y, se confirma el diagnóstico de hemocromatosis relacionada con HFE.

En presencia de cualquier otro genotipo, las comorbilidades considerarse en primer lugar. Los factores de este tipo son casi siempre responsables de los parámetros alterados del hierro en los pacientes no blancos, que rara vez tienen hemocromatosis relacionada con HFE. En ausencia de estas comorbilidades, o si las anomalías de hierro persisten después de que estas condiciones han sido efectivamente tratadas, la sobrecarga de hierro en los tejidos debe ser confirmada, idealmente mediante biopsia hepática, antes de considerar formas de hemocromatosis no relacionadas con HFE.

En los pacientes sintomáticos con TS anormal y nivel normal de ferritina sérica, la hemocromatosis puede ser excluida debido a que los síntomas de la enfermedad de los órganos de la hemocromatosis se acompañan siempre de un aumento en el nivel de ferritina sérica. En pacientes sintomáticos con un aumento de los niveles de ferritina sérica y una TS normal, el estudio debe centrarse en otras causas comunes de hiperferritinemia. Si no se encuentran o si la hiperferritinemia persiste después del tratamiento, el siguiente paso depende de si el contenido de hierro del hígado aumenta o no en la resonancia magnética o en la biopsia hepática. Si es así, se puede considerar la sobrecarga de hierro no relacionada con HFE hereditaria.¹²

Asimismo para facilitar la práctica clínica y unificar criterios, la Guía para la práctica clínica en hemocromatosis proporciona recomendaciones en cuanto al diagnóstico recogidas en la Tabla 9.

6.6. Manejo clínico: Tratamiento y recomendaciones en pacientes con HH

El tratamiento estándar de la HH, realizándose por primera vez en 1950 y situándose en primera línea han sido las flebotomías terapéuticas o eritroaféresis (extracciones de sangre) para eliminar el exceso de hierro del organismo y mantener unas reservas de hierro normales. Este tratamiento aunque como todos tiene sus pros y contras reflejados en la tabla 10⁵, es muy efectivo, económico y carente de efectos secundarios previniendo las complicaciones asociadas al acúmulo de hierro si el tratamiento se realiza antes de la aparición de daño tisular. Además cuando sea posible y en ausencia de factores anormales, la sangre extraída de pacientes con hemocromatosis se dispondrá para su utilización en transfusiones a otros pacientes.

Antes de iniciar las flebotomías se evaluarán las posibles complicaciones incluyendo diabetes mellitus, osteoartritis, defectos endocrinos, enfermedad cardíaca, porfiria cutánea tarda y osteoporosis. Las complicaciones de la hemocromatosis (cirrosis hepática, diabetes, etc.) se tratarán de forma análoga a como se tratan a personas que no presentan esta patología. Los pacientes se vacunarán contra los virus de la Hepatitis A y B. Asimismo la biopsia hepática para el diagnóstico anatomopatológico del grado de afectación hepática tiene interés en los pacientes con ferritina >1000 µg/L, AST elevada, hepatomegalia o edad superior a los 40 años. Es recomendable que los pacientes conozcan asociaciones de afectados con su enfermedad y debe realizarse el test genético a los hermanos e hijos de los pacientes.

No existen guías basadas en evidencias sobre el uso de la flebotomía terapéutica, nunca se han realizado estudios sistemáticos para determinar cuándo debe iniciarse, con qué frecuencia debe realizarse o los objetivos terapéuticos finales. El tratamiento se inicia sobre todo en aquellos pacientes con unos niveles de ferritina sérica mayor de 1000µg/L. El objetivo de la sangría durante la etapa inicial es generalmente la inducción de un estado ligeramente deficiente en hierro. La eliminación semanal de una unidad (400-500 ml) de sangre (que contiene aproximadamente 200-250 mg de hierro) puede restaurar niveles seguros de hierro séricos en los próximos 1 a 2 años. El tiempo que dura la fase inicial de la terapia depende de cada individuo, y no existe un período exacto en el que se deba acabar la

terapia. Las flebotomías terapéuticas deben continuarse hasta que la saturación de transferrina sea <50% y los niveles de ferritina sérica 20-50 ng/mL. Durante este tiempo los pacientes deben tener su concentración de hemoglobina y nivel de hematocrito controlados en cada flebotomía y los estudios de hierro se controlan cada 3 meses.

La cuantificación de las flebotomías da una medida práctica de la determinación de los niveles iniciales de exceso de hierro acumulado, de modo que la cuantificación de las flebotomías es un criterio aceptado para la medida del grado de sobrecarga de hierro y para la confirmación de un diagnóstico de Hemocromatosis, ya que en pacientes sin enfermedades hemolíticas u otras causas de sobrecarga de hierro secundaria, la movilización de 4 o más gramos de reservas de hierro (16 flebotomías de 500 ml de sangre) confirma la presencia de hemocromatosis.¹³

Una vez que el exceso de hierro se ha depleccionado mediante flebotomías semanalmente en la fase inicial del tratamiento, la mayoría de los pacientes de HH necesitan realizar un tratamiento de mantenimiento, consistente normalmente en flebotomías con extracción de 2 a 4 unidades al año, para mantener los niveles séricos de ferritina entre 50 y 100 µg / L, mientras que se debe evitar la deficiencia de hierro con niveles más bajos de ferritina sérica porque esto puede estar asociado paradójicamente, con una mayor depresión por hepcidina y por tanto una mayor absorción de hierro. A pesar de la inespecificidad de la prueba, los niveles séricos de ferritina deben ser siempre monitorizados durante la flebotomía.

Para pacientes de HH de tipo 4, las flebotomías deben ser de menor volumen pues estos pacientes tienden a anemizar. Se recomienda una buena hidratación antes y después del tratamiento y evitar la actividad física vigorosa durante las 24 horas posteriores. Mediante la EAT se puede retirar de forma selectiva una mayor cantidad de hematíes y devolver el resto de los componentes sanguíneos al paciente, lo que evita el espolio de plaquetas y de factores de coagulación, sobretodo en pacientes que requieren con frecuencia ese tratamiento. También se permite realizar la compensación automática del volumen extraído, bien reponiéndolo con suero salino fisiológico o con albúmina al 5%.

Podrán realizarse igualmente flebotomías en pacientes con hemocromatosis y que presentan fibrosis o cirrosis hepática al diagnóstico, de manera que el tratamiento semanal con flebotomías sigue siendo importante en la mejora de los síntomas, aunque la esperanza de vida de estos pacientes se ve reducida incluso cuando se elimina la sobrecarga de hierro. La reducción de la esperanza de vida de los hemocromatóticos cirróticos se debe en gran parte al riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, que puede llegar hasta el 30% en varones con cirrosis. Por esta razón, los pacientes cirróticos masculinos deben someterse a exámenes regulares con ecografías y niveles séricos de alfa-fetoproteína, aunque este último es menos útil. Si se detecta un tumor pequeño, las opciones de tratamiento son la resección local, la quimioembolización o la inyección de alcohol. En pacientes hospitalizados en los que no hay contraindicación, el trasplante elimina el potencial oncogénico y también parece impedir una mayor acumulación de hierro. Por tanto el trasplante sigue siendo una opción para la enfermedad en estadios finales, aunque en muchos centros ha tenido resultados muy pobres, sin embargo, esta alta mortalidad probablemente esté relacionada con el número de casos de hemocromatosis cirrótica no diagnosticada y posteriormente no tratada hasta el momento del trasplante. En aquellos pacientes cirróticos que han tenido su carga de hierro adecuadamente normalizada antes del trasplante, la supervivencia a largo plazo no es significativamente diferente de otras enfermedades trasplantadas.

Por otra parte, en caso de que la flebotomía este contraindicada por anemia severa, insuficiencia cardíaca o tolerancia deficiente, se pueden considerar otras estrategias terapéuticas, como la administración de quelantes de hierro. El fármaco de elección en el tratamiento de la sobrecarga secundaria de hierro, según contempla la Guía española de Hemocromatosis, es la deferoxamina. Se trata de un compuesto químico de gran tamaño con escasa absorción por vía oral y vida media corta. Ello hace que la forma de administración más usual sea la infusión subcutánea en un período de 8 - 12 horas, y de tres a 7 días a la semana. No obstante debemos tener en cuenta que a diferencia de las flebotomías, este fármaco disminuye menores cantidades de hierro (10-20 mg/día)¹⁸. En caso de intolerancia a la deferoxamina puede usarse otro quelante oral, la deferiprona. Un tercer quelante aprobado en casi todo el mundo y más empleado en la práctica habitual es el deferasirox, que además de administrarse por vía oral una sola vez al día tiene un buen perfil de seguridad y es muy efectivo.

Los pacientes con HH sin evidencia de sobrecarga férrica deberán seguirse anualmente y sólo se tratarán cuando sus niveles de ferritina sobrepasen la normalidad (ferritina > 200µg/L en mujeres; ferritina > 300 µg/L en hombres; índice de saturación de transferrina > 45%).

La flebotomía se considera generalmente como un medio seguro y eficaz para eliminar el hierro de los tejidos y prevenir complicaciones, aunque por razones éticas obvias la eficacia de esta suposición nunca ha sido validada en estudios controlados., sus beneficios de supervivencia nunca han sido evaluados en pacientes con hemocromatosis que hayan confirmado genotipos C282Y / C282Y, pero los estudios realizados antes de que se dispusiera de pruebas genéticas, en pacientes diagnosticados con hemocromatosis tratados con flebotomía, indicaron que la flebotomía aumentó la supervivencia en comparación con la del total de pacientes. La cirrosis o la diabetes reducen significativamente la supervivencia, pero en ausencia de estas complicaciones, la esperanza de vida de los pacientes tratados por hemocromatosis es similar a la de la población general.

El sangrado parece mejorar los niveles de transaminasas, pigmentación de la piel y fibrosis hepática. La regresión de fibrosis hepática probada por biopsia ha sido objetivada en el 13% al 50% de los pacientes con hemocromatosis sometidos a flebotomía, no obstante es improbable que otras características de la enfermedad, como el dolor en las articulaciones, mejoren con el agotamiento del hierro. El hipogonadismo relacionado con la hemocromatosis, la cirrosis, la artritis destructiva y la diabetes insulín dependiente suelen ser irreversibles, pero ciertos aspectos de estas enfermedades pueden mejorarse con la flebotomía (por ejemplo, los requerimientos diarios de insulina, niveles aumentados de aminotransferasa, debilidad, letargo y dolor abdominal)¹².

Asimismo el diagnóstico precoz y la pronta iniciación de la terapia de agotamiento del hierro aumentan los tiempos de supervivencia de los pacientes con hemocromatosis. La baja penetración de HFE C282Y es el principal argumento en contra del uso del cribado genético entre la población general. Sin embargo, en los grupos con alta prevalencia de este polimorfismo (pacientes con enfermedad hepática, porfiria cutánea tarda y/o condrocalcinosis, miembros de la familia con hemocromatosis y poblaciones del norte de Europa) se debe considerar el cribado bioquímico (seguido de pruebas genéticas cuando se indique) como hemos visto.

6.7. Presentación de un caso

Para terminar presentamos el caso concreto de un paciente en seguimiento desde 2012 por hallazgo de cifras elevadas de ferritina. Se trata de un varón nacido en 1961, sin alergias medicamentosas conocidas, fumador (6 cigarrillos/día) y entre los antecedentes familiares destaca la aparición de linfoma no Hodking de células grandes en su madre.

Fue remitido en 2012 a nuestro centro con cifras analíticas de ferritina de 2127 ng/ml.

Durante su seguimiento hasta el momento actual ha sido revisado por el servicio de aparato digestivo, urología, psiquiatría y dermatología. A continuación detallamos brevemente pruebas y diagnósticos de interés hallados durante estos años de seguimiento:

- Gastroscofia (Enero 2014): Duodenitis erosiva con celiaquía y H. Pylori negativos
- Colonoscopia (Enero 2014): Resección de pólipo hiperplásico de 4 mm. y diverticulosis sigmoidea
- Ecografía (Enero 2014): Sin hallazgos patológicos
- Prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata (Septiembre 2014)
- Resonancia magnética abdominal con y sin contraste para estudiar depósito de hierro en hígado (Diciembre 2015): Cálculo de depósitos según protocolo de Gandon (Rennes) con resultados moderadamente aumentados (260 $\mu\text{mol./g}$)
- Estudios genéticos de hemocromatosis (Diciembre 2015): Homocigoto C282Y; diagnóstico de hemocromatosis hereditaria tipo I
- Otros datos de interés: Carcinomas basocelulares, en tratamiento ansiolítico y antidepresivo.

Manejo del paciente en el servicio de hematología:

Desde su llegada al servicio con cifras de ferritina comentadas para su evaluación y tratamiento, se inició un estudio completo para descartar procesos linfoproliferativos, inflamatorios, neoplásicos y autoinmunes. En abril de 2014 se pautan flebotomías mensuales, descendiendo los valores de ferritina en la nueva analítica de junio como vemos en la Tabla 11, por lo cual se decide continuar con el mismo tratamiento. En septiembre el paciente es intervenido por adenocarcinoma de próstata, lo cual hace sospechar en parte que los niveles elevados de transferrina fuesen consecuencia del proceso neoplásico así como el proceso inflamatorio intestinal hallado en las pruebas de imagen (colonoscopia), ya que junto a ello se observa una bajada de transferrina en la analítica de enero de 2015 como refleja la Figura 11.

No obstante a pesar de haber disminuido, seguían persistiendo niveles elevados de ferritina, por ello se decide añadir a las flebotomías mensuales un quelante del hierro vía oral (Deferasirox 500 mg). El evolutivo analítico muestra como en mayo de 2015 hay disminución de los valores de transferrina, de manera que se continúa con quelantes vía oral y se espacian las flebotomías a una cada tres meses.

Sin embargo dada la persistencia de hiperferritinemia en los meses posteriores junto con el largo tiempo de evolución se decide solicitar en diciembre de 2015 una resonancia magnética hepática para determinar depósitos de hierro, la cual arroja resultados de atesoramiento férrico moderado (260 $\mu\text{mol./g}$). Ante este hallazgo se solicitan estudios genéticos que muestran un homocigoto mutado C282Y, instaurando el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria tipo I.

Ante el diagnóstico y los datos analíticos de febrero de 2016 se procede a realizar dos flebotomías mensuales durante dos meses y posteriormente continuar con flebotomía bimensual y Deferasirox a dosis de 1000 mg dada la buena respuesta anterior del paciente y la presencia de una ligera disminución

de la hemoglobina en la analítica, a pesar de no ser el tratamiento de primera línea de las hemocromatosis hereditarias.

En la siguiente analítica de abril se observa notable bajada de ferritina y ante la mala tolerancia gastrointestinal del aumento de dosis del Deferasirox, se aumentan las flebotomías a una mensual y se disminuye la dosis de quelantes de nuevo a 500 mg.

Las consecutivas analíticas mostradas en la Figura 11 objetivan una disminución importante y progresiva de valores de ferritina, por ello en junio de 2016 se decide retirar quelantes ante mala tolerancia intestinal (estando en estudio por digestivo por diarreas de años de evolución asociadas a pérdida de peso, a pesar de presentar normalidad en todas las pruebas realizadas), y continuar flebotomías bimensuales, consiguiendo de este modo en la última analítica niveles de ferritina de 425 µg/L, muy cerca del límite superior permitido en varones.

Como vemos en un paciente de larga evolución, mediante el empleo de flebotomías y seguimiento analítico riguroso se ha conseguido prácticamente normalizar la hiperferritinemia. Actualmente continúa en seguimiento por el servicio de hematología, con buena respuesta a los tratamientos, y en estudio por diarreas crónica por el servicio de aparato digestivo, con última visita en abril de 2017, tratamiento con casenfibra y Rifaximina 400 mg y solicitud de pruebas de sangre oculta en heces, TSH y gastrina, para revisión en dos meses.

7. CONCLUSIÓN:

Una vez desarrollado el tema tanto de las hiperferritinemias como de las hemocromatosis, su fisiopatología, parámetros analíticos y otras pruebas diagnósticas de importancia y manejo clínico de los pacientes, hay varias cuestiones importantes que debemos concluir. En primer lugar, y la cual consideramos más importante por tratarse de la guía para el desarrollo del trabajo, el importante papel del médico de AP en esta patología. Como hemos comentado en diversas ocasiones, es fundamental un buen conocimiento de las principales causas de hiperferritinemia por parte del especialista de AP y del enfoque diagnóstico inicial del paciente, así como las pruebas pertinentes a solicitar. Teniendo siempre presente que una buena anamnesis y parámetros analíticos como ferritina y ST, unidos a un hemograma básico y perfiles bioquímicos, pueden ser de gran ayuda sin necesidad de recurrir, en primera instancia y sin criterios suficientes, a pruebas genéticas disponibles pero de difícil interpretación en algunas ocasiones y para las cuales hace falta una formación mínima. Es preferible derivar los casos complicados al especialista dado que la hemocromatosis primaria es muy poco frecuente, y la interpretación de las posibles combinaciones de mutaciones que pueden resultar de los estudios genéticos deben ser interpretadas y actuar conforme a ellas. No obstante debemos tener presente que la mutación más importante es la C282Y y los otros dos tipos (H63D y S65C) encontrados presentan baja penetrancia y no se ha demostrado una relación directa con el atesoramiento de hierro en los pacientes que las presentan, el cual es el principal caballo de batalla en esta alteración ya que es la fuente de la mayoría de complicaciones.

Una vez estudiado el caso y descartadas las principales causas, el médico de AP debe centrarse en identificar hiperferritinemias secundarias a síndrome metabólico, dado que como hemos visto es la principal causa de esta alteración en los países desarrollados. En este aspecto podemos considerar que el médico de AP juega su papel más importante, pues ha de llevar un seguimiento riguroso del paciente, controlando todas las variables de este síndrome (peso, tensión arterial, valores analíticos, perímetro abdominal). Se deben estudiar los parámetros del mismo abordándolos individualmente y en conjunto, para así evitar la progresión de la enfermedad, facilitar la remisión de la hiperferritinemia y combatir futuras complicaciones derivadas de este síndrome.

Por otra parte, vale la pena destacar los hallazgos y avances que se han producido en los últimos años en el campo del diagnóstico de la HH, tanto en el terreno de la genética como en la determinación cada vez más exacta de la concentración de hierro hepático mediante pruebas incluso no invasivas como es la RM. Esta permite llevar a cabo una cuantificación precisa de la CHH y debe ser incluida en los algoritmos diagnósticos cuando el estudio genético no revela un resultado concluyente, por ello también sería conveniente reservar la biopsia hepática para el diagnóstico de sobrecarga férrica en situaciones excepcionales. No obstante la consolidación definitiva de la técnica de RM requerirá todavía una autoevaluación de cada centro y una formación de los especialistas en este campo, lo cual sería decisivo para un diagnóstico precoz de patologías que cursen con atesoramiento de hierro en parénquimas, las cuales conducen a complicaciones nefastas para el paciente, en ocasiones irreversibles y difícilmente tratables, que comprometen su calidad de vida y aumentan su morbi-mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Highferritin Web Server. Algoritmos y recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la hiperferritinemia. DOI: <http://highferritin.imppc.org/index.php?lang=es>
- ² Wang, W., Knovich, M. A., Coffman, L. G., Torti, F. M., & Torti, S. V. Serum Ferritin: Past, Present and Future. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010; 1800 (8):760–769. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
- ³ Carrillo Esper, Raúl et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico: Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crít. Ter. Intensiv.* 2015; 29 (3):157-166. DOI: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-84332015000300006&lng=es&tlng=es
- ⁴ A. Altés et al. Sistemática diagnóstica en la hiperferritinemia. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142 (9):412–417. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.06.010
- ⁵ Beaton, M. D., Adams, P. C. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol*. 2012; 11 (3): 294-300. DOI: <http://www.annalsofhepatology.com/revista/numeros/2012/HP123-03-Treatment.pdf>
- ⁶ Paul C. Adams, James C. Barton. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol*. 2011; 55 (2): 453–458. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.010>
- ⁷ B. Lorcerie et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *La Revue de médecine interne*. 2015; 36: 522–529. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.12.007>
- ⁸ B Fautrel et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *The Journal of Rheumatology*. 2001; 28 (2): 322-329. DOI: <http://www.jrheum.org/content/28/2/322.long>
- ⁹ Moirand, Romain et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997; 349 (9045): 95-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06034-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06034-5)
- ¹⁰ Grange E., Semont K., Meknache N., Giraudeau V., Chappuis P. Las disferritinemias, algoritmo de orientación diagnóstica. *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2006 ; 40(2): 265-268. DOI: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572006000200016&lng=es.
- ¹¹ Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Aug; 28 (4): 747-64. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.002.
- ¹² Alústiza Echeverría JM et al. Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica en el hígado mediante resonancia magnética. *Radiología*. 2008; 50 (1): 29-36. DOI: 10.1016/S0033-8338(08)71926-X
- ¹³ Agustin Castiella Eguzquiza. Validación de la cuantificación de la concentración hepática de hierro mediante resonancia magnética nuclear de 1-Tesla. Universidad del País Vasco - Euskal Herriko Unibertsitatea. 2013. DOI: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=96288>.
- ¹⁴ Adams, P. C. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2015, 37: 25–30. DOI:10.1111/ijlh.12347
- ¹⁵ Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebillé V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004 Jan;363 (9406):357-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15436-6.

¹⁶ Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A et al. MR Quantification of Hepatic Iron Concentration. *Radiology* 2004; 230: 479-84. DOI: 10.1148/radiol.2302020820.

¹⁷ St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105 (2):855-61. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0177

¹⁸ JM. Alústiza Echeverría et al. Cuantificación de la concentración de hierro en hígado mediante RM de 1 Tesla. *Radiología* 2008; 50:303. DOI: 10.1016/S0033-8338(08)71989-1.

¹⁹ Pietrangelo, Antonello. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*. 2010 Aug; 139 (2):393-408. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.013

²⁰ María Carmen Sánchez Fernández. La Hemocromatosis Hereditaria: estudio del gen HFE y de sus mutaciones en la población española. Universidad de Barcelona. 2002. DOI: <http://hdl.handle.net/2445/41859>.

²¹ Ulvik RJ. Hereditary haemochromatosis through 150 years. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016 Dec; 136 (23-24): 2017-2021. DOI: 10.4045/tidsskr.15.1003.

²² McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.195.

²³ European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010 Jul; 53 (1): 3-22. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.

²⁴ Alústiza Echeverría JM et al. Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica en el hígado mediante resonancia magnética. *Radiología*. 2008; 50 (1): 29-36. DOI: 10.1016/S0033-8338(08)71926-X

²⁵ George, D. K. and Powell, L. W. Review article: the screening, diagnosis and optimal management of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 631- 639. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00197.x

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL CONSULTADA

²⁶ Freixenet, N., Moreno-Rosel, M. S., Barcelo, M. J., Serrano, A., Paya, M., Crespo, L., et al. Detection of hereditary hemochromatosis and biochemical iron overload in primary care: a multicenter case finding study in Spain. *Am J Hematol*, 2010; 85 (4): 294-296. DOI: 10.1002/ajh.21634.

²⁷ Ramakrishna R, Gupta S, Sarathy K, Bowen A. Phenotypic and Clinical Manifestations of Compound Heterozygous Genetic Haemochromatosis (CHGH) - a non invasive approach to clinical management. *Intern Med J*. 2013; 43 (3): 254-61. DOI 10.1111/j.1445-5994.2012.02937.x.

²⁸ Adams, Paul C et al. Screening for iron overload: lessons from the HEIRS study. *Can.J. Gastroenterol*. 2009; 23:769-772. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2777090/pdf/cjg23769.pdf>.

²⁹ Sarigianni, Maria et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Liver Iron Overload: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;13 (1):55-63. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.027.

³⁰ Bacon, Bruce R. Measurement of Hepatic Iron Concentration. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13:64–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.003>

-
- ³¹ Konstantinos Tziomalos, Vassilios Perifanis. Liver iron content determinationn by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr 7; 16 (13): 1587–1597. DOI: 10.3748/wjg.v16.i13.1587
- ³² Yuichi Nozaki et al. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Hemochromatosis with Severe Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med*. 2016;55 (17): 2413-7. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6650.
- ³³ M.Sarem, R.Znaidak, M. Macías, R.. Rey. Las células estrelladas del hígado: su importancia en condiciones normales y patológicas. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 93-101 - DOI: 10.1157/13083906.
- ³⁴ Scott B. Reeder. Fat-Iron Quantification with MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*. 18. 2010. DOI: http://cds.ismrm.org/protected/10MProceedings/files/Tues%20C05_02%20Reeder.pdf.
- ³⁵ Ruchit Sood, Ranjeeta Bakashi, Vinod S Hegade, Sean M Kelly. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Br J Gen Pract*. 2013 Jun; 63 (611): 331–332. DOI: [10.3399/bjgp13X668410](https://doi.org/10.3399/bjgp13X668410)
- ³⁶ Bardou-Jacquet E, Brissot P. Diagnostic evaluation of hereditary hemochromatosis (HFE and non-HFE). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Aug; 28 (4): 625-35. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.006
- ³⁷ A. San-Miguel, N. Alonso, B. Calvo, R. Iglesias, R. San-Miguel, FJ Martín-Gil. Diagnostico molecular del gen hfe de la hemocromatosis hereditaria. *Gac Med Bilbao*. 2008; 105: 85-93 DOI: 10.1016/S0304-4858(08)74619-5.
- ³⁸ Solís Herruzo J. A., Solís Muñoz P. Non-HFE hemochromatosis. *Rev. esp. enferm. dig*. 2005; 97(4): 266-286. DOI: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v97n4/punto.pdf>
- ³⁹ Cherfane, Cynthia E. et al. Hereditary Hemochromatosis: Missed Diagnosis or Misdiagnosis?. *Am J Med*. 2013;126 (11): 1010-1015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.013>