

ANEXO I: FIGURAS

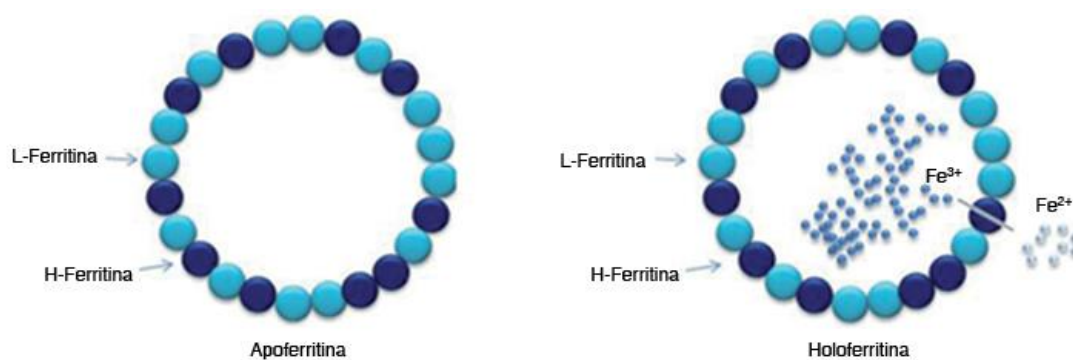


Figura 1. Estructura de la ferritina y almacenamiento de hierro ³

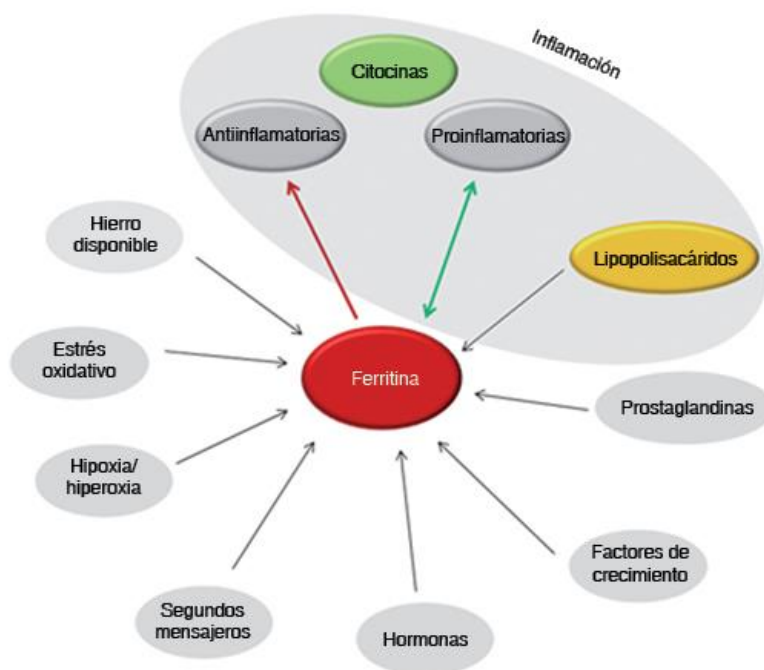


Figura 2. Control de la expresión de ferritina³

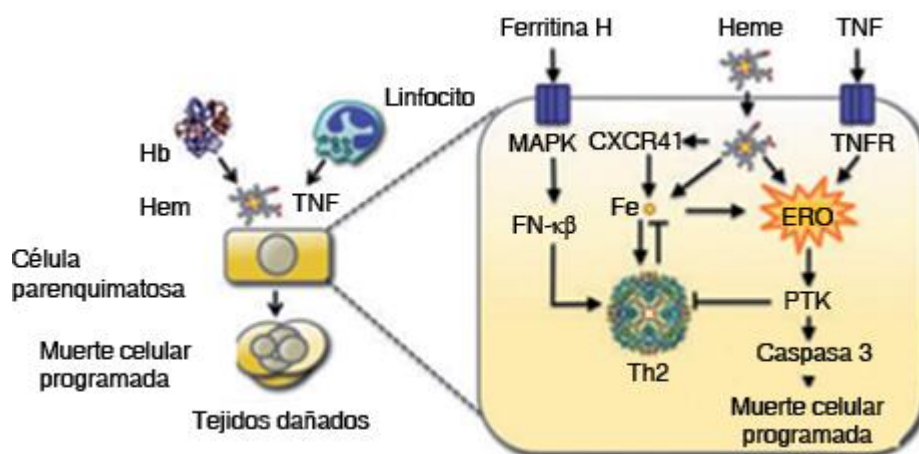


Figura 3. Papel proinflamatorio de la ferritina como molécula de señalización³

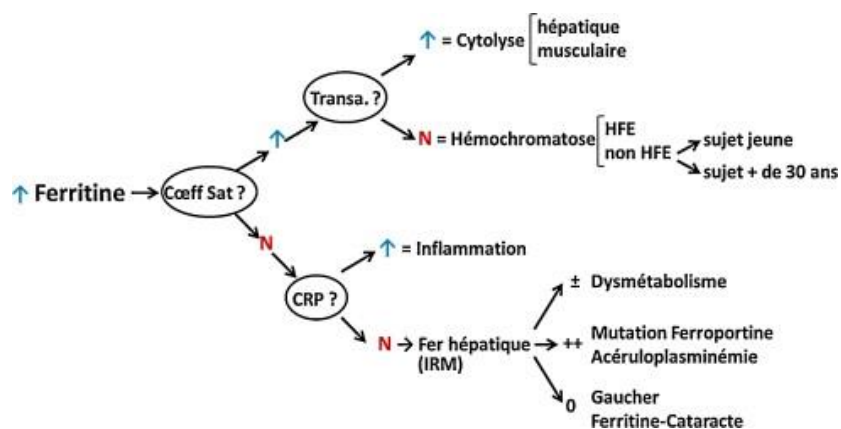


Figura 4: Algoritmo diagnóstico hiperferritinemia⁷

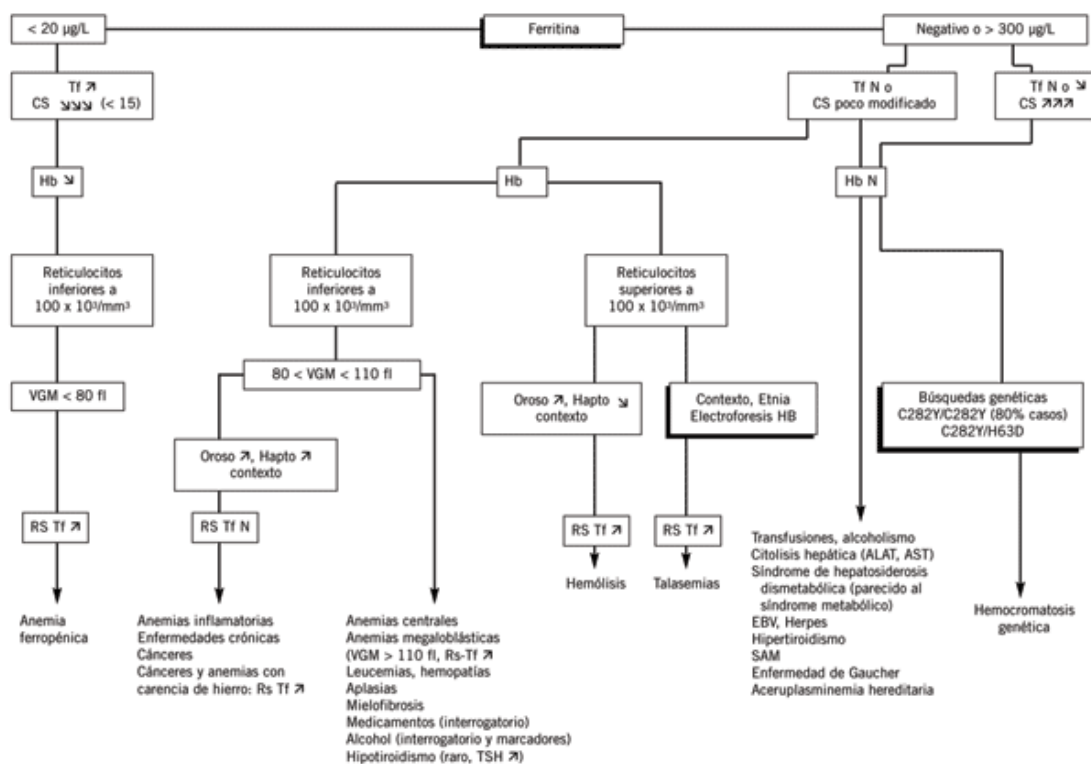


Figura 5. Algoritmo diagnóstico hiperferritinemia ¹⁰

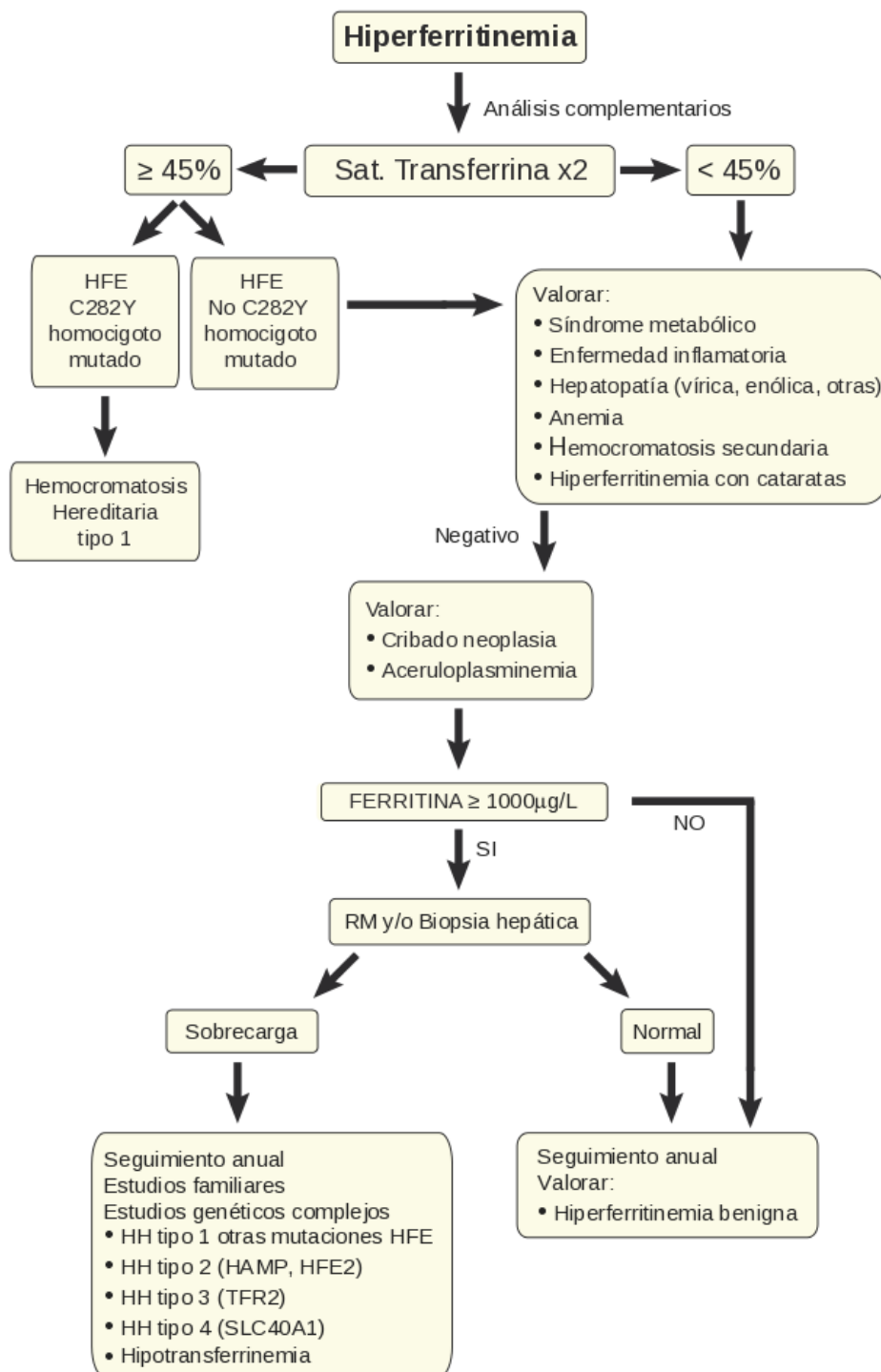


Figura 6. Algoritmo diagnóstico hiperferritinemia ¹

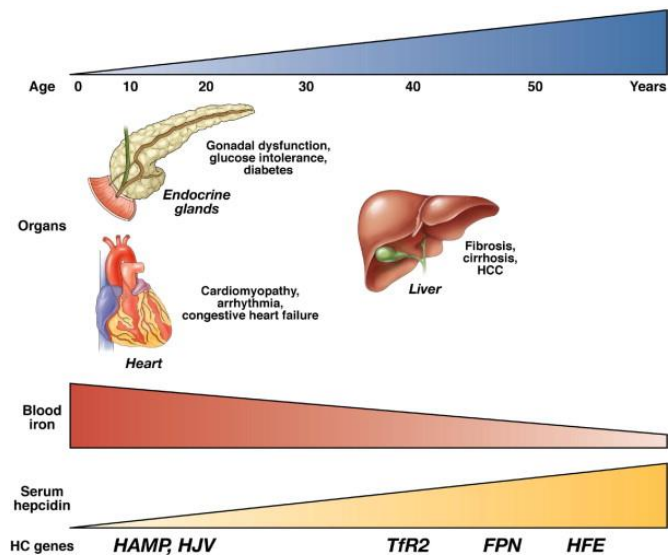


Figura 7. Afectación cronológica de parénquimas por depósitos férricos ¹⁹

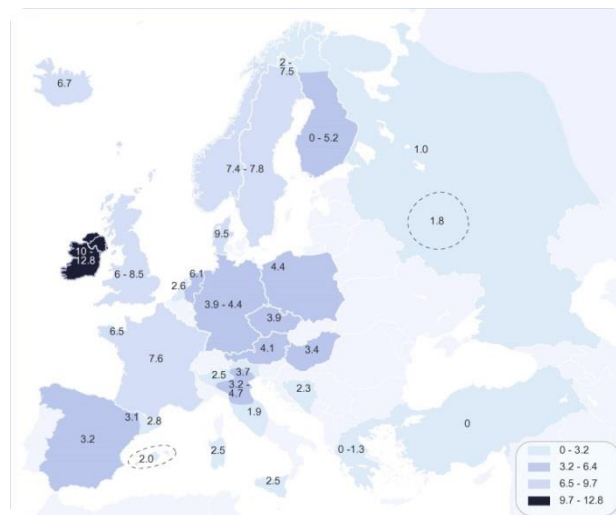


Figura 8: Frecuencia del alelo C282Y en diferentes regiones europeas ²³

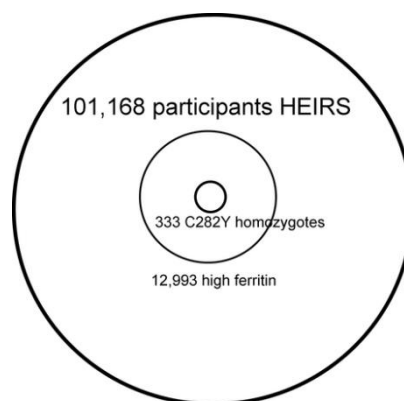


Figura 9: Estudio HEIRS ²²

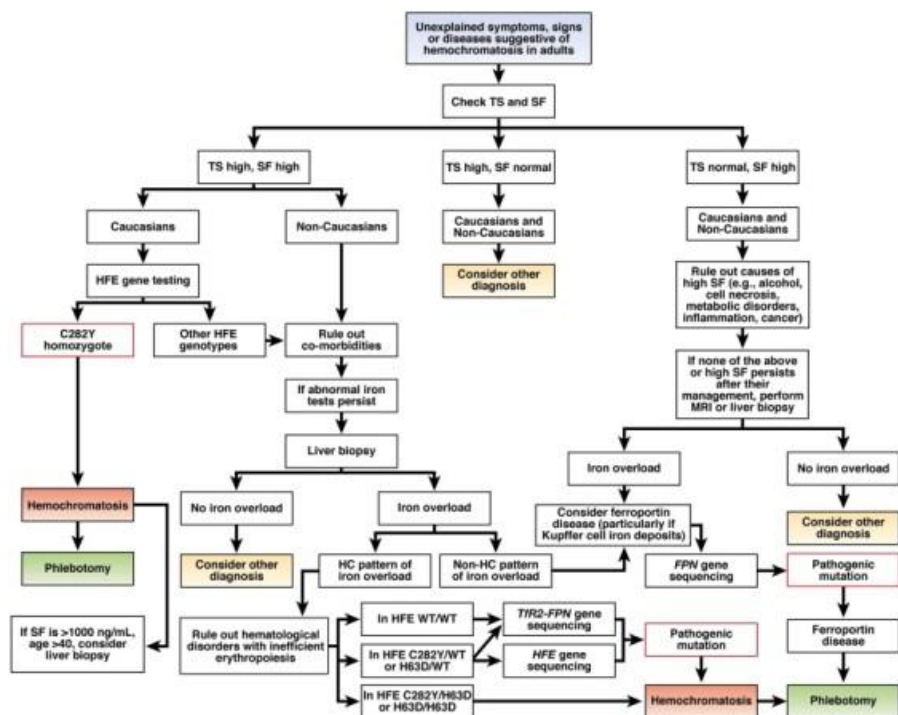


Figura 10. Algoritmo diagnóstico y manejo clínico de la hemocromatosis ¹⁹

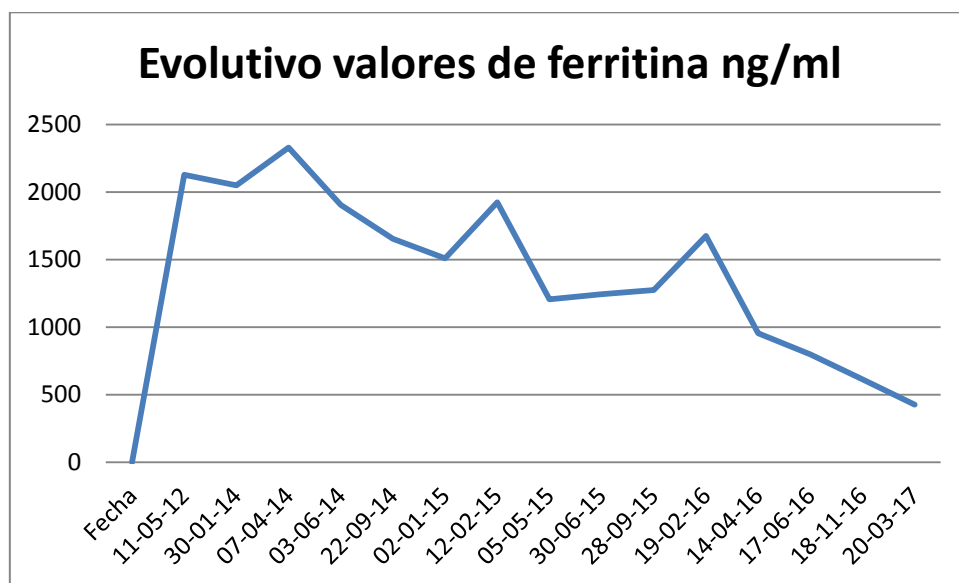


Figura 11. Evolución cronológica de mediciones analíticas de ferritina (método de determinación: turbidimetría)

ANEXO II: TABLAS

| Causas de hiperferritinemia y mecanismos mediadores | | |
|---|--|--|
| Aumento de la síntesis | Liberación por citolisis | Incremento apoferritina |
| <ul style="list-style-type: none"> - Hemocromatosis - Anemias - Aceruloplasminemia - Aumento de hierro secundario a transfusiones o administración parenteral de hierro | <ul style="list-style-type: none"> - Esteatosis hepática y esteatohepatitis - Hepatitis viral crónica - Necrosis hepática masiva - Alteraciones autoinmunes y reumatológicas - Infecciones agudas y crónicas - Infarto esplénico | <ul style="list-style-type: none"> - Alcoholismo crónico - Procesos malignos - Enfermedad de Gaucher - Histiocitosis reactiva - Síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas |

Tabla 1. Causas de hiperferritinemia y mecanismos mediadores⁵

| Criterios diagnósticos de síndrome metabólico | |
|---|---|
| Perímetro abdominal aumentado | >94 cm en hombres y >80 en mujeres |
| Elevación de triglicéridos en suero | >150 mg/dL |
| Disminución de la fracción HDL del colesterol | <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres |
| Presión arterial elevada | sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg |
| Elevación de la glicemia en ayunas | ≥ 100 mg/dL |

Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico⁷

| Causas de hiperferritinemia en función de valores analíticos de ferritina sérica (FS) | | |
|---|---|---|
| FS 300-1000 µg/L | FS 1000-5000 µg/L | FS >10000 µg/L |
| <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome metabólico - Consumo diario de alcohol - Inflamación sistémica - Hemocromatosis temprana - Procesos malignos - Idiopática | <ul style="list-style-type: none"> - Hemocromatosis - Aceruloplasminemia - Mutaciones en la ferroportina - Síndrome de hiperferritinemia y cataratas - Hepatitis enólica - Hepatitis vírica - Sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones repetidas o eritropoyesis inefectiva | <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Still - Histiocitosis - Fallo hepático fulminante |

Tabla 3. Causas de hiperferritineia⁵

| Cuantificación de hierro y valores en biopsia hepática y resonancia magnética | |
|---|---|
| Pacientes con hemosiderosis | Pacientes con hemocromatosis genética |
| <ul style="list-style-type: none"> - No hay sobrecarga de hierro significativa: Valores inferiores a 3 mg/g - Leve sobrecarga de hierro: entre 3 y 7 mg/g - Sobrecarga moderada de hierro: entre 7 y 14 mg/g - Sobrecarga importante de hierro: valores > 14mg/g | <ul style="list-style-type: none"> - El paciente tiene hemocromatosis: valores > 1.9 - El paciente no tiene hemocromatosis, sus valores son normales: valores < 1.1 - Los valores intermedios son indicativos de una sobrecarga moderada |

Tabla 4. Valores de cuantificación de depósitos de hierro

| | Biopsia hepática | Resonancia magnética (RM) |
|--------------------|--|--|
| Ventajas | Se puede estudiar claramente la histología | Método no invasivo. Permite evaluar el órgano en todo su contexto. |
| Desventajas | Método invasivo, incómodo y no carente de riesgo. Puede dar una falsa estimación de la concentración real de hierro cuando la distribución en el hígado es heterogénea, sobretodo en casos de cirrosis hepática heterogénea | Elevado coste. Posibilidad de no disponer de la instrumentación necesaria. Personal formado y especializado en la técnica e interpretación de la prueba. |

Tabla 5. Comparativa biopsia – RM

| | |
|---|---|
| índice de saturación de la transferrina (IST) es mayor del 45% | índice de saturación de la transferrina (IST) es menor del 45% |
| Hemocromatosis hereditaria tipo 1. Gen HFE. Proteína HFE. | Hemocromatosis hereditaria tipo IVa. Gen SLC40A1. Proteína ferroportina. |
| Hemocromatosis hereditaria tipo 2A. Gen HFE2. Proteína hemojuvelina. | Anemias congénitas sideroblásticas y microlíticas. Genes ALAS2, SLC25A38, ABCB7, GLRX5. |
| Hemocromatosis hereditaria tipo 2B. Gen HAMP. Proteína hepcidina. | Anemias congénitas diseritropoyéticas. Genes CDAN1, SEC23B, KLF1. |
| Hemocromatosis hereditaria tipo 3. Gen TFR2. Proteína receptor de transferrina 2. | Aceruloplasminemia Gen CP. Proteína ceruloplasmina. |
| Hemocromatosis hereditaria tipo 4B. Gen SLC40A1. Proteína ferroportina. | Atransferrinemia. Gen TF. Proteína transferrina. |
| Atransferrinemia. Gen TF. Proteína transferrina. | Anemia debida a deficiencia de DMT1. Gen SLC11A2. |
| | Talasemias y anemia drepanocítica. Genes de las globinas. |
| | Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Gen G6PD. |

Tabla 6. Estudios genéticos asociados a patología

| |
|--|
| Hemocromatosis relacionada con HFE |
| C282Y homocigotos (95%) |
| C282Y/H63D heterocigotos compuestos (4%) |
| H63D homocigotos (1%) |
| Hemocromatosis no relacionada con HFE |
| Alteraciones de la ferroportina |
| Mutación del receptor 2 de transferrina |
| Hemocromatosis juvenil |
| Sobrecarga de hierro idiopática |
| Sobrecarga de hierro transfusional |
| Sobrecarga férrica mediada por resistencia a la insulina |
| Aceruloplasminemia |
| Siderosis hepática |
| Atesoramiento de hierro secundario a cirrosis avanzada |
| Porfiria cutánea tarda |

Tabla 7. Clasificación de hemocromatosis en función de HFE mutado ¹¹

| Recomendaciones para realización de estudios genéticos | | |
|---|--|--|
| Cribado genético para hemocromatosis con mutación HFE | No recomendado por la baja penetrancia de la enfermedad y por el reducido número de casos que progresan con sobrecarga férrica | Evidencia 1B |
| Test genético HFE en pacientes con hepatopatía crónica | Considerar la realización si existen niveles elevados de ferritina y no se encuentra causa explicable | Evidencia 1C |
| <ul style="list-style-type: none"> - Porfiria cutánea tarda - Carcinoma hepatocelular - Diabetes mellitus tipo 1 | Considerar la realización en pacientes con estas patologías | <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia 1B - Evidencia 2C - Evidencia 2C |
| <ul style="list-style-type: none"> - Artralgias o artritis inexplicable - Diabetes mellitus tipo 2 | No se considera justificada la realización | <ul style="list-style-type: none"> - Evidencia 1C - Evidencia 1C |

Tabla 8. Recomendaciones para realización de estudios genéticos¹⁶

| Recomendaciones para el diagnóstico de la HH y nivel de evidencia ¹⁶ |
|---|
| · Los pacientes con sospecha de sobrecarga de hierro primeramente deben ser sometidos a medición de ferritina sérica y ST (1B). Los test genéticos para HFE únicamente se realizarán en aquellos pacientes con ST elevada (1A) |
| · Los pacientes con hepatopatía clínica se someterán a medición de ferritina sérica y ST (1C), y se les ofrecerán test genéticos HFE si existe ST incrementada (1B) |
| · Los test genéticos HFE para polimorfismos C282Y y H63D se llevarán a cabo en pacientes con incremento inexplicable de ferritina y ST (1B) |
| · El diagnóstico de HH-HFE no debe basarse únicamente en el hallazgo de homocigosis C282Y, requiere la evidencia del incremento de depósitos de hierro (1B) |
| · Los heterocigotos compuestos C282Y / H63D y los homocigotos H63D que presentan ferritina sérica aumentada (> 200 µg / L en las mujeres y > 300 µg / L en los hombres), aumento de ST (> 45% en las mujeres y > 50% en los varones) o aumento del hierro hepático, primero deben ser investigados para otras causas de hiperferritinemia (1C) |
| · En los pacientes homocigotos C282Y con aumento de reservas de hierro, la biopsia hepática ya no es necesaria para diagnosticar la hemocromatosis. La biopsia hepática podría ser ofrecida a pacientes homocigotos C282Y con ferritina sérica por encima de 1000 µg / L, AST elevada, hepatomegalia o edad superior a 40 años (1C). |
| · Se podría considerar la realización de pruebas genéticas para otros genes de la hemocromatosis (TFR2, SLC40A1, HAMP, HJV) en pacientes con aumento de las reservas de hierro después de la exclusión de la homocigosis C282Y si (i) el exceso de hierro ha sido probado por evaluación directa, por IRM o biopsia hepática, y (ii) se han descartado otros trastornos hepáticos y hematológicos (2C). |
| · De acuerdo con la transmisión autosómica recesiva de HFE-HC, se deben realizar pruebas genéticas de hermanos de individuos con HFE-HC, y se deben considerar las pruebas genéticas de otros familiares de primer grado (1B). |

Tabla 9. Recomendaciones para el diagnóstico de la HH y nivel de evidencia¹⁶

| Tratamiento mediante flebotomías para la hiperferritinemia ⁵ | |
|---|---|
| Ventajas | Desventajas |
| <ul style="list-style-type: none"> - La normalización de niveles de ferritina reduce los depósitos de hierro y el daño hepático - Mejoras en la resistencia a la insulina y prevención de patología vascular - Tranquilidad de los pacientes al normalizar parámetros - Aumento en las donaciones de sangre - La indicación más conveniente es en homocigosis C282Y con sobrecarga férrica y daño hepático secundario instaurado | <ul style="list-style-type: none"> - Elevado número de pacientes sometidos a flebotomías sin presentar sobrecarga férrica - Desarrollo de anemia por déficit de hierro durante el proceso - El tratamiento refuerza el diagnóstico de sobrecarga férrica cuando puede no estar presente - El tratamiento con flebotomías requiere recursos y un sistema de cuidados que puede tener otras prioridades más importantes |

Tabla 10. Tratamiento mediante flebotomías para la hiperferritinemia⁵

| Fecha | Valores de ferritina ng/ml |
|----------|-------------------------------|
| 11-05-12 | 2127 |
| 30-01-14 | 2048 |
| 07-04-14 | 2328 |
| 03-06-14 | 1904 |
| 22-09-14 | 1654 |
| 02-01-15 | 1509 |
| 12-02-15 | 1923 |
| 05-05-15 | 1205 |
| 30-06-15 | 1244 |
| 28-09-15 | 1274 |
| 19-02-16 | 1674 |
| 14-04-16 | 954 |
| 17-06-16 | 798 |
| 18-11-16 | 614 |
| 20-03-17 | 425 |

Tabla 11. Mediciones analíticas de ferritinas