

# Hemocromatosis idiopática. Revisión de la literatura y estudio de 17 pacientes

J. Suárez\* / L. Aliaga\* / L. Sirvent\* / R. Nunes\* / O. Beloqui\* / J. Prieto\*

## RESUMEN

La hemocromatosis idiopática es una enfermedad hereditaria y primaria cuya definición actual exige: a) una historia familiar de alteraciones en el almacenamiento de hierro, b) asociación con determinados componentes del sistema HLA, c) absorción inadecuada de hierro en relación con los depósitos parenquimatosos en hígado y otros órganos y d) la ausencia de otra causa conocida de sobrecarga de hierro<sup>1</sup>.

El conocimiento reciente de su alta frecuencia genética y la existencia de un tratamiento efectivo justifican su revisión y exigen el mayor esfuerzo médico para su diagnóstico en estadios pre-cirróticos.

Presentamos la experiencia del estudio de 17 pacientes diagnosticados de hemocromatosis idiopática en un periodo de 7 años en la Clínica Universitaria de Navarra. Nuestra intención es revisar el tema comparando nuestros hallazgos con los descritos en la literatura.

## Historia

Troisier en 1871 fue el primero en describir el síndrome de diabetes mellitus, hiperpigmentación y cirrosis con sobrecarga de hierro<sup>2</sup>. Recklinghausen en 1889 denominó a la enfermedad como la conocemos actualmente<sup>3</sup>. Sheldon en 1935 estableció que la causa de la misma se debía a un error en el metabolismo del hierro<sup>4</sup>.

Si bien en un comienzo fue una entidad de reconocimiento post-mortem, el advenimiento de las pruebas de

laboratorio y el desarrollo de la biopsia hepática plantearon mejores posibilidades diagnósticas. Esta última permitió definir los hallazgos patológicos de fibrosis o cirrosis con exceso de hierro en el parénquima hepático<sup>5</sup>.

La utilización de la insulina en el tratamiento de la diabetes secundaria y el descubrimiento del valor terapéutico de las flebotomías, al eliminar los excesos de hierro, brindaron mayores expectativas de vida<sup>6, 7</sup>.

Simon y colaboradores en 1975 fueron los primeros en referir la asociación de la hemocromatosis primaria con ciertos antígenos HLA, lo que confirmó el carácter hereditario de la misma y abrió expectativas de diagnóstico precoz<sup>8</sup>. Este hallazgo, más ulteriores desarrollos en técnicas y procedimientos diagnósticos, como la cuantificación retrospectiva de hierro por flebotomías, pruebas de quelación del hierro, determinación de la ferritina y medición histoquímica del hierro en tejido hepático, han brindado mayor seguridad diagnóstica y posibilitado el seguimiento y vigilancia no sólo de los pacientes afectos sino de los familiares con riesgo de desarrollar esta enfermedad<sup>9-11</sup>.

En el momento actual el objetivo constituye el diagnóstico precoz en estadios pre-cirróticos, que brinda a los enfermos las mismas expectativas de vida que a la población general<sup>12</sup>. A pesar de todo ello, continúan sin aclararse muchos aspectos de la enfermedad y deberán perfeccionarse y puntualizarse los criterios de rastreo y diagnóstico en la población general<sup>13</sup>.

## Métodos

En un periodo de 7 años, desde 1978 a 1985, se han estudiado un total de 17 casos de hemocromatosis idiopática diagnosticados en la Clínica Universitaria de Navarra.

Se incluyeron en esta serie a dos familiares de un paciente, en los que se detectó evidencia de sobrecarga de hierro. Fueron revisadas las historias clínicas y se verificaron los criterios diagnósticos de acuerdo a los hallazgos clínicos.

El diagnóstico definitivo se estableció ante la evidencia de sobrecarga de hierro en la biopsia hepática y de daño tisular secundario a acúmulo del mismo en todos los pacientes. Se descartaron otras causas de sobrecarga de hierro con la excepción de etilismo crónico, presente en 8 de ellos.

Los estudios analíticos incluyeron: bioquímica, hepática y pruebas dirigidas a evaluar afectación de otros órganos. Se determinaron el hierro sérico y la capacidad total de fijación de hierro en todos ellos. La ferritina sérica y la prueba de quelación con desferrioxamina (5 mg/kg) con cuantificación de hierro en orina de 24 horas fue determinada en 10 pacientes. Los antígenos de HLA se determinaron en 14 pacientes. Las biopsias hepáticas fueron evaluadas con tinción de hematoxilina-eosina y azul de Prusia (Perls) y se utilizó la escala de graduación de 0 a 4, dependiendo de la cantidad de hepatocitos comprometidos: grado 4 para la presencia en más del 90 % de los hepatocitos; grado 3, entre 50-90 %; grado 2, entre el 20-50 % y grado 1, menos del 20 %<sup>14</sup>.

## Resultados

Los síntomas, signos y hallazgos complementarios de nuestros pacientes se resumen en la tabla I.

De los 17 pacientes, 15 fueron varones y dos mujeres (7,5: 1), con edades comprendidas entre 37 y 75 años, con una media de 58 años. El síntoma más común fue la artralgia en 10 de los 17 pacientes. Le siguieron en frecuencia el dolor abdominal en 6, pérdida de

\* Dpto. de Medicina Interna. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Tabla I. DATOS CLINICOS DE LOS PACIENTES

Hallazgos	N.º de casos	Porcentaje
<b>Síntomas</b>		
Artralgias	10	58
Dolor abdominal	6	35
Pérdida de peso	5	29
Astenia	2	12
Pérdida de libido	2	12
<b>Signos</b>		
Hepatomegalia	16	94
Hiperpigmentación	11	64
Esplenomegalia	5	29
Ictericia	3	17
Artritis	2	12
Atrofia testicular	2	12
Pérdida de vello	2	12
Ascitis	1	6
<b>Hallazgos complementarios</b>		
Cirrosis	12	70
Fibrosis portal	5	29
Diabetes	10	58
Alteraciones cardiológicas	7	41
Artropatía erosiva	3	17
Condrocálcinosis	1	6
<b>Hallazgos analíticos</b>		
Hipersideremia (> 160 µg/dl)	8	47
Tasa de saturación de la transferrina (> 50 %)	11	64
Quelación con desferroxiamina* (> 8 mg/24 h)	9	90
Ferritina (> 1000 µg/L)*	8	80
Siderosis hepática:		
Grado 3-4	15	88
Grado 2	2	12

\* Fueron determinadas en 10 pacientes

peso en 5, astenia y pérdida de libido en 2. En 2 pacientes la sospecha diagnóstica surgió al detectarse alteraciones analíticas en los exámenes de rutina, y otros 2 fueron estudiados como familiares de un paciente afecto.

Al examen físico el hallazgo más frecuente fue la hepatomegalia encontrada en 16 de los 17 pacientes. Le siguieron: la hiperpigmentación en 11, esplenomegalia en 5, ictericia en 3, atrofia testicular en 2, pérdida del vello corporal en 2, artritis en 2 y ascitis en 1 paciente.

Los estudios adicionales, que incluyeron pruebas de laboratorio, exploraciones radiológicas y electrocardiograma, demostraron diabetes mellitus en 10 de los 17 pacientes, alteraciones electrocardiográficas en 7, artropatía erosiva en 3 y condrocálcinosis en 1.

### Piel

La hiperpigmentación cutánea se vio en 11 pacientes (64 %) descrita como de color bronceado en 4 de ellos y grisácea en los restantes. En ningún paciente hubo lesiones compatibles con porfiria cutánea tarda.

### Hígado

La hepatomegalia se evidenció como hallazgo a la exploración física en 16 de los pacientes (94 %), siendo leve a moderada. Hubo hipertransaminasemia en 10 pacientes (56 %), pero sólo en 5 con valores superiores al doble de lo normal. La bilirrubina total estuvo elevada en 5 pacientes, en 3 en más del doble. Los valores de fosfatasa alcalina fueron patológicos en 3 de ellos, en ninguno en rangos superiores al doble. La GGT se halló elevada en 8 de los 17 pacientes. En 3 de ellos, en que existía intensa ingesta etílica, los valores fueron más altos. En los 5 restantes hubo leve a moderada elevación de la GGT sin clara relación con etilismo. La hipalbuminemia e hipergammaglobulinemia se constataron en 4 pacientes, y la alteración en el tiempo de activación de la protrombina estuvo moderadamente alterada en 2 de ellos.

De los 17 pacientes biopsiados, se encontró fibrosis portal en 5 y en los restantes cirrosis ya establecida. En 1 de ellos se asoció un carcinoma hepatocelular que afectaba al lóbulo izquierdo del hígado.

### Páncreas

10 de los 17 pacientes (58 %) tuvieron algún grado de intolerancia a la sobrecarga hidrocarbonada, pero sólo 2 de ellos recibían insulino terapia en el momento del diagnóstico; otros 3 presentaron curvas de glucemia claramente patológicas.

### Corazón

7 pacientes (41 %) tuvieron algún trastorno del ritmo cardíaco, comprobado por ECG, consistentes en cambios en la repolarización ventricular y grados diversos de bloqueos; sólo uno de ellos con extrasístoles ventriculares importantes.

### Hipotálamo-hipófisis-gónadas

Rasgos clínicos de hipogonadismo se vieron en 4 de los 17 pacientes (29 %). Se manifestaron por pérdida de libido sexual e impotencia en 2 y atrofia testicular con escasez del vello corporal en los restantes.

### Articulaciones

10 de los 17 pacientes (58 %) refirieron dolor articular, 4 de ellos en articulaciones metacarpofalángicas. Artritis con compromiso de MCF y muñecas en 2 y alteraciones radiológicas compatibles con artropatía erosiva en 3 y condrocálcinosis en rodillas en 1 paciente (Fig. 1). En un paciente se detectó un título muy alto de factor reumatoide.

### Cáncer

En un paciente (5,8 %), se descubrió un carcinoma hepatocelular sobre una cirrosis con intensa siderosis. No se observó incidencia de tumores extrahepáticos.

### Diagnóstico

En todos los casos, el diagnóstico se realizó en vida. Fue de sospecha clínica en 6 de ellos por la presencia de la triada: diabetes, hepatomegalia e hiperpigmentación. En 4 por la asociación de hepatomegalia e hiperpigmentación. En otros 4, por la presencia de hepatomegalia, 2 de ellos con alteraciones analíticas (hipertransaminasemia e hipersideremia respectivamente). En 2 por la conjunción de hepatomegalia y diabetes. Por último, en el restante, por la evidencia de hiperpigmentación y diabetes.

La sideremia estuvo francamente elevada en 8 pacientes (47 %) y en

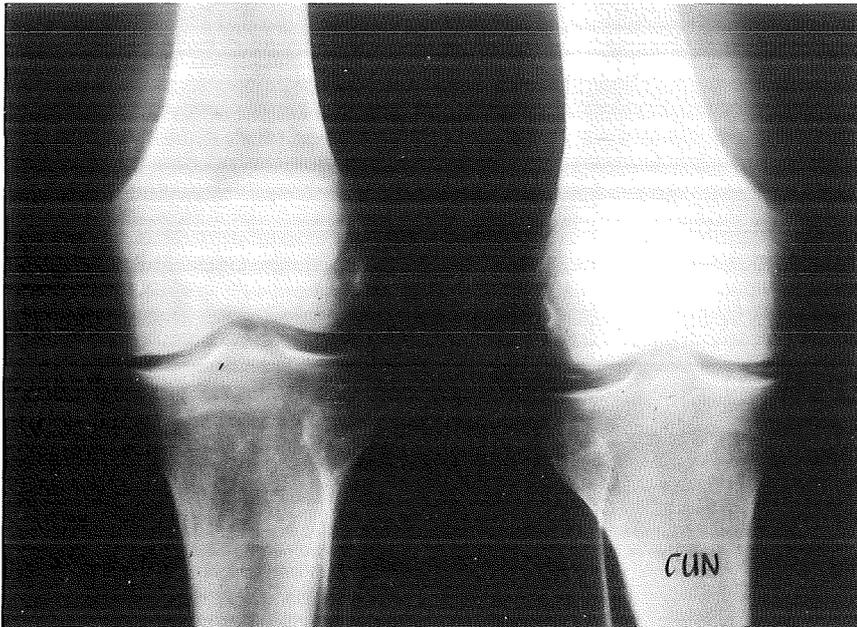


Fig. 1.—Artropatía hemocromatósica. Condrococalcinosis bilateral de rodillas.

límite superior en otros 2, con un rango de 108-313  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y una media de 182  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . La tasa de saturación de la transferrina estuvo por encima del 50 % en 11 pacientes (64 %), con valores que fluctuaron entre 36-96 % y una media de 73 %.

La prueba de quelación con desferrioxamina se realizó en 10 pacientes, siendo anormal en 9 de ellos (90 %), con valores de hierro urinario que

fluctuaron entre 6,3-14,7  $\text{mg}/24\text{h}$  y una media de 10,7  $\text{mg}/24\text{h}$ .

La ferritina sérica fue determinada en 10 pacientes. Sus valores variaron de 255-3.600  $\mu\text{g}/\text{l}$ , con una media de 2.088  $\mu\text{g}/\text{l}$  y valores patológicos se encontraron en 8 pacientes (80 %).

En 14 pacientes se determinaron los antígenos del HLA, encontrándose en 6 HLA-A3 y B7 (44 %) y en 1 el HLA-B14 (7 %).

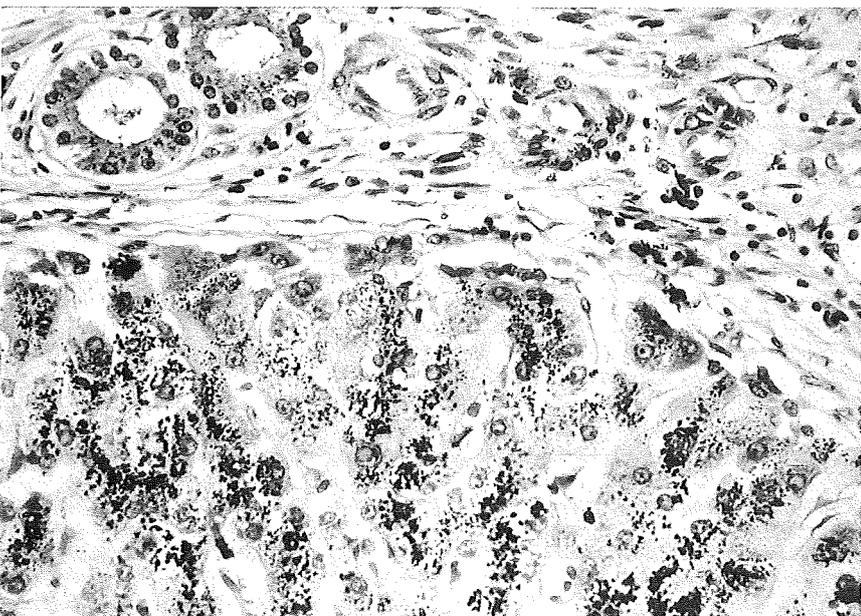


Fig. 2.—Biopsia hepática en un caso de hemocromatosis idiopática. Obsérvese los intensos depósitos de hierro en el parénquima y conductos biliares, que corresponden a un grado 3-4 de siderosis. (Tinción de Perl's x 40).

La biopsia hepática se realizó por laparoscopia en 11 pacientes (64 %) y en los restantes por punción percutánea. En 15 de ellos (88 %) los grados de siderosis fueron 3-4 (Fig. 2) y en los 2 restantes grado 2.

### Estudios familiares

En esta serie, sólo se estudió una familia. Se detectaron dos hermanos homocigotos, incluidos en el estudio, con evidencia de sobrecarga de hierro; uno de ellos presentaba cirrosis y el restante fibrosis con hemosiderosis intensa. Una hermana heterocigota no presentó alteraciones. La coincidencia de los haplotipos se objetiva en la figura 3.

### Tratamiento y seguimiento

No hubo seguimiento en 8 pacientes. 2 fallecieron por hemorragia digestiva. El paciente con hepatocarcinoma fue sometido a resección quirúrgica sin seguimiento posterior. Los restantes fueron sometidos a flebotomías semanales de 500 ml con controles periódicos y posteriores flebotomías de mantenimiento cada 2 ó 3 meses.

### Discusión

La hemocromatosis idiopática es una alteración en el metabolismo del hierro producida por uno o más, todavía no bien conocidos, defectos hereditarios que resultan en una absorción excesiva y desproporcionada de hierro en relación con la cantidad existente en los depósitos<sup>1</sup>.

El reconocimiento de esta entidad nosológica implica un alto índice de sospecha clínica dada la variedad de sus manifestaciones y la meta diagnóstica actual exige adelantarse a la presentación de la tetrada clínica clásica de hepatomegalia, diabetes, cirrosis e hipogonadismo. Probablemente, la búsqueda de síntomas y signos precoces (dolor abdominal, artropatía, hepatomegalia, y ligera disfunción hepática) y la utilización racional de las pruebas de laboratorio desarrolladas, permitan la detección en fases precirróticas, con la consecutiva instauración del tratamiento, que es altamente efectivo<sup>15</sup>.

El reconocimiento, a su vez, del carácter hereditario con una frecuencia genética elevada, plantea la proyección médica hacia la prospección familiar y probablemente poblacional, nuevamente con mayores alcances diagnóstico-terapéuticos.

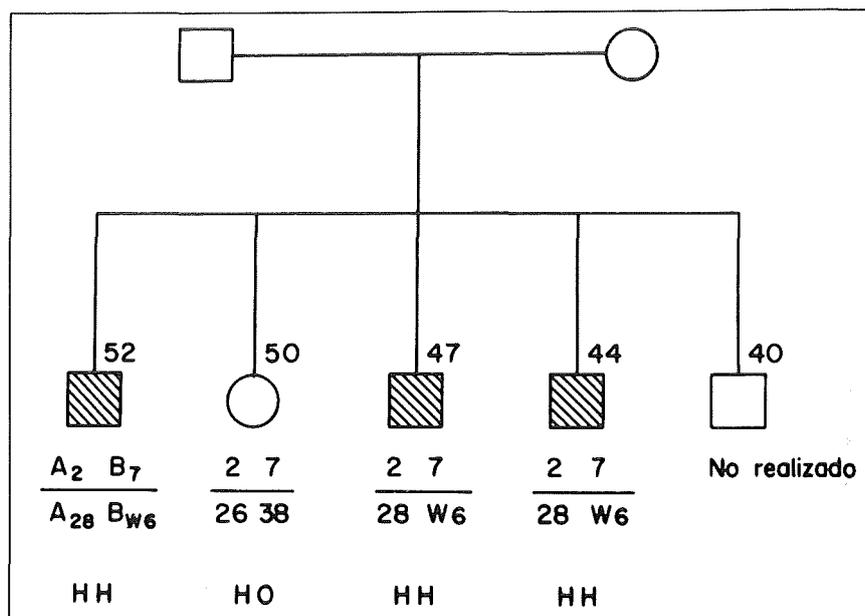


Fig. 3.—Tipado HLA en una familia con hemocromatosis idiopática. Obsérvense los haplotipos idénticos de los 3 varones con enfermedad (cuadros rayados). HH: homocigotos; HO: heterocigotos.

### Aspectos clínicos

En cuanto a nuestros hallazgos clínicos, coincidiendo con los descritos en la literatura, la afectación fue llamativamente mayor en varones que en mujeres (7,5: 1)<sup>12</sup>. La hepatomegalia e hiperpigmentación fueron los signos más frecuentes de presentación<sup>4, 15, 16</sup>.

La hepatomegalia asintomática probablemente se explique en su frecuencia de presentación al ser el hígado el órgano que recibe el primero y más importante acúmulo de hierro. Generalmente es reversible con el tratamiento<sup>6</sup>.

La hiperpigmentación ocurre aproximadamente en 80 a 90 % de los pacientes<sup>16</sup>. El color bronceado, que al parecer depende del acúmulo cutáneo de melanina, es menos frecuente e inespecífico ya que se encuentra en otras hepatopatías. El color grisáceo, secundario al depósito de hierro en las células basales de la epidermis y glándulas sudoríparas, parece presentarse en al menos la mitad de los pacientes<sup>15</sup>. En nuestra serie, la hiperpigmentación estuvo presente en 11 pacientes (64 %), e igualmente con predominio del color grisáceo en 7 de ellos (63 %). Con el tratamiento, la hiperpigmentación usualmente remite<sup>6</sup>.

La frecuencia de diabetes se ha encontrado entre el 30 y el 60 % en las diferentes series<sup>15, 17</sup> y las diferencias probablemente se expliquen por los criterios empleados. En nuestra serie fue del 58 %, siendo dependientes de insulino terapia tan sólo 2 pacientes en el momento del diagnóstico. La pato-

genia de esta alteración es compleja y no ha sido totalmente aclarada. La presentación clínica de la diabetes mellitus varía, habiéndose descrito casos cuyo inicio fue una cetoacidosis<sup>18</sup>. En general las complicaciones angio-páticas son infrecuentes, probablemente en relación con la duración de la enfermedad<sup>19</sup>. Existe un porcentaje de pacientes que tras el tratamiento con flebotomías precisan una menor cantidad de insulina<sup>6</sup>. En nuestros casos no evidenciamos complicaciones ni mejorías con el tratamiento.

Las manifestaciones cardiológicas son indistinguibles de las de otras miocardiopatías. Se han descrito cuadros de insuficiencia cardíaca y arritmias causantes de fallecimiento en pacientes jóvenes<sup>20</sup>. En algún trabajo, se ha establecido una relación aditiva causal con la ingesta etílica<sup>15</sup>. Se conoce que el tratamiento previene las complicaciones y revierte la cardiopatía<sup>6, 21</sup>. En nuestra serie no fueron un hallazgo importante y aunque 7 pacientes (41 %) tuvieron algún trastorno en el ritmo o conducción cardíaca, sólo uno tuvo una importante arritmia con extrasístoles ventriculares.

La afectación gonadal, predominantemente en varones, que ocurre entre el 19-75 % según las series, al parecer depende principalmente de la disfunción hipotálamo-hipofisaria, encontrándose disminución de las gonadotropinas y testosterona. Si bien la mayoría de las publicaciones, se inclinan por la invariabilidad con el tratamiento, se han descrito casos de reversibilidad<sup>22</sup>. En nuestra serie se encontraron

datos clínicos de hipogonadismo en cuatro casos (29 %). No hubo mejoría tras el tratamiento en los pacientes en seguimiento.

La afectación articular tiene gran importancia, pues se ha visto que sus manifestaciones pueden incluso preceder al desarrollo completo de esta enfermedad<sup>23</sup>. Se ha descrito la afectación característica de la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas así como de muñecas e interfalángicas proximales. Otras formas clínicas constituyen la condrocalcinosis, que suele asociarse con afectación primaria de rodillas, episodios de pseudogota y presencia de cristales de pirofosfato en el líquido articular. En nuestra serie, 10 pacientes tuvieron dolor articular en algún momento, 4 de ellos en articulaciones metacarpofalángicas. Se observó artritis en 2 pacientes, evidencias radiológicas de artritis erosiva en 3 y condrocalcinosis en 1 (Fig. 1). Curiosamente, tuvimos un paciente con títulos muy altos de factor reumatoide, que se negativizó con el tratamiento, como ya se ha descrito aisladamente<sup>15</sup>. Parece haber acuerdo general en cuanto a que el tratamiento no logra la remisión del cuadro articular.

Muchos estudios han demostrado una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en relación con la hemocromatosis hepática. El tratamiento no parece alterar su incidencia cuando se aplica a pacientes cirróticos<sup>12</sup>. En nuestra serie, un paciente fue sometido a resección tumoral al detectarse un hepatocarcinoma localizado en lóbulo izquierdo.

La presencia de tumores extrahepáticos en relación con esta enfermedad, también ha sido reseñada<sup>24</sup> pero no ha sido encontrada en nuestra serie.

La sintomatología neurológica ha sido recogida en la literatura como manifestaciones en forma de somnolencia, apatía, ataxia, pérdida de audición, sin base fisiopatológica clara<sup>4, 15</sup>. En nuestra serie tuvimos un paciente con encefalopatía hepática. Ningún otro hallazgo fue registrado.

### Diagnóstico

El mayor problema diagnóstico radica en primer lugar en la naturaleza asintomática de los estados de sobrecarga de hierro y en la gran reserva funcional hepática que impiden su reconocimiento precoz. En segundo lugar, en la distinción de esta entidad de otras que cursan con sobrecarga de hierro. Esto ha motivado el perfeccionamiento de pruebas de laboratorio más idóneas, que pasamos a comentar.

La concentración de hierro sérico suele estar habitualmente elevada en

la hemocromatosis idiopática, generalmente por encima de los 160  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , aunque pueden ser normales tanto en mujeres como en varones jóvenes con esta enfermedad<sup>1</sup>. Las sideremias fueron normales en 9 de nuestros pacientes (53 %).

La saturación de la transferrina suele estar elevada en esta entidad. Por otra parte, se han descrito valores bajos, a pesar de existir sobrecarga, posiblemente debido a desaturación (procesos inflamatorios y neoplásicos). A la inversa, puede estar elevada, sin significación de sobrecarga cuando existe necrosis hepatocelular o en relación con fluctuaciones plasmáticas del hierro<sup>1</sup>. En nuestros pacientes, si se considera como valor límite hasta 50 %, la saturación de la transferrina fue normal en 3 casos (18 %).

La prueba de quelación con desferrioxamina constituye un método semicuantitativo que probablemente relacione el hierro quelable con el contenido total en los depósitos parenquimatosos del mismo. Habitualmente, los valores de excreción exceden los 8 mg/24 h. Por otra parte, existen muchos inconvenientes en su determinación: valores elevados, límites o superponibles en hepatopatías alcohólicas, anemias refractarias, talasemias y politransfundidos; resultados no valorables ante disfunción renal o déficit de ascorbato<sup>1, 25</sup>. En nuestra serie esta determinación se realizó en 10 pacientes, siendo patológica en 9 de ellos (90 %).

Otros métodos, como la cuantificación retrospectiva del almacenamiento de hierro postflebotomías, asumiendo una substracción de 250 mg por cada flebotomía de 500 ml, si bien puede realizarse, no se justifica actualmente al existir métodos más simples y efectivos. De todos modos, es de reseñar que en los hemocromatósicos se llegan a extraer entre 10 y 40 g de hierro, algo menos en estadios precoces, en comparación con 0,5-1,5 g en hombres y menos de 0,5 g en mujeres no afectas.

La determinación de la ferritina sérica, cuya utilidad actual radica en valorar el almacenamiento de hierro, la probable detección precoz de la enfermedad y el seguimiento de familiares y enfermos durante el tratamiento, tiene también sus inconvenientes. No es específica al establecer la procedencia de los depósitos. La existencia de procesos inflamatorios o necrosis hepatocelular, neoplasias, leucemia y alteraciones del sistema reticuloendotelial invalidan su significación, dando niveles elevados sin sobrecarga<sup>26, 27</sup>. Por otra parte, aunque raros, se han descrito en la literatura casos de pacientes con hemocromatosis en fase precirrótica con significativa sobre-

carga de hierro y valores de ferritina normales, cuya explicación no se ha aclarado<sup>27</sup>. Sopesando todas estas adquisiciones, es innegable su utilidad, pues en ausencia de los procesos ya reseñados, su concentración es directamente proporcional a la cantidad de hierro movilizable por flebotomías<sup>10, 28</sup>. En nuestra serie fue determinada en 10 casos con valores sobre 200  $\mu\text{g}/\text{l}$  en todos ellos y sobre 1.000  $\mu\text{g}/\text{l}$  en 8 (80 %).

La biopsia hepática constituye, sin lugar a duda, la prueba diagnóstica actual más útil y definitiva, al permitir la estimación semicuantitativa de hierro tisular. La tinción de Perls (azul de Prusia) es mandatoria en todas las biopsias sospechosas o no de hemocromatosis. En las formas iniciales, los depósitos son periportales y conforme es mayor el acúmulo, es característicamente superior en los hepatocitos que en las células de Kupffer. Se valora en una graduación de 0 a 4. Los grados 0-1 son normales y de 2-4 indican incremento en el almacenamiento. En pacientes jóvenes con hemocromatosis sin cirrosis, los depósitos son moderados (grados 2-3), aunque generalmente la mayoría suelen tener grados 3-4<sup>1, 14</sup>. En nuestra serie, 15 pacientes (88 %) tuvieron grados 3-4 y otros 2 (12 %) grado 2 (Fig. 2).

La medición histoquímica, colorimétrica o espectrofotométrica, de la concentración hepática de hierro expresada en nmol/g de tejido hepático seco, constituye la prueba más fidedigna. Si bien los pacientes alcohólicos con intensa hemosiderosis suelen plantear algún problema de diagnóstico diferencial, los valores no superan el doble del límite superior admitido como normal (5-40 nmol/g). Las determinaciones en los hemocromatósicos exceden los 150 nmol/g. Nuevamente aquí, se ha demostrado la correlación directa de las flebotomías con la valoración de esta concentración<sup>9</sup>. Este método no fue utilizado en nuestros pacientes.

Los antígenos del HLA reportados en asociación con la hemocromatosis idiopática han sido el HLA-A<sub>3</sub>, B<sub>7</sub>, y B<sub>14</sub>. Simon y colaboradores señalaron una incidencia en hemocromatósicos del 78,4 % para el HLA-A<sub>3</sub> y del 25,5 % para el HLA-B<sub>14</sub><sup>8</sup>. En nuestra serie fueron estudiados 14 pacientes en los que se incluyen dos familiares integrados finalmente al grupo y un familiar más excluido. Los HLA-A<sub>3</sub> y B<sub>7</sub> estuvieron presentes en 6 pacientes (44 %), y el B<sub>14</sub> en uno (7 %), demostrándose una asociación significativamente más baja que la reportada.

La utilidad de la tomografía axial computarizada, un método no invasivo, si bien reporta buenas correlaciones,

mantiene incierta la sensibilidad y especificidad ante estadios precoces, que constituyen la meta actual del diagnóstico<sup>1</sup>. Nuevos métodos como la medición magnética hepática y la RMN, constituyen pruebas de alto costo y tecnología, cuya utilidad está por valorarse definitivamente<sup>1</sup>.

## Problemas diagnósticos

Múltiples entidades plantean dificultad a la hora de establecer si existe una hemocromatosis idiopática y deben considerarse en el diagnóstico diferencial. Brevemente mencionaremos algunas de ellas: alteraciones en la eritropoyesis que afectan la síntesis de la hemoglobina como la talasemia intermedia; las anemias sideroblásticas refractarias; esporádicamente, la esferocitosis hereditaria y las anemias hemolíticas no esferocíticas debidas a déficit enzimático por ejemplo<sup>1</sup>.

Mayor dificultad existe con enfermedades como la porfiria cutánea tarda y en pacientes sometidos a anastomosis portocava. La mayor dificultad se establece con la hepatopatía alcohólica por muchos factores: a) existencia de alcohólicos cuyas sobrecargas de hierro se encuentran en el borde de lo aceptado para la hemocromatosis y que probablemente correspondan a heterocigotos, al detectarse entre éstos una alta frecuencia de antígenos HLA asociados a la hemocromatosis<sup>29</sup>; alta incidencia (41 %) de alcoholismo en hemocromatósicos<sup>30</sup>. A pesar de ciertas distinciones, características de la hepatopatía alcohólica como: a) degeneración grasa, b) acúmulo predominante del hierro en las células de Kupffer, c) signos de inflamación portal con hialina de Mallory, d) ciertas características bioquímicas, e) prueba de quelación de la desferrioxamina con valores inferiores a 4 mg/24 h y f) depósitos cuantitativamente menores de hierro, persisten casos difíciles de diferenciación, en los que estudios familiares y genéticos son necesarios<sup>13, 29</sup>. En nuestra serie, 8 pacientes (47 %) tuvieron una ingesta ética importante y plantearon este problema diagnóstico.

## Estudios familiares y rastreos poblacionales

Hoy sabemos que la frecuencia genética de esta enfermedad es mayor de la que se pensaba, 0,5 % para homocigotos, y del 10-16 % para heterocigotos, con una incidencia de la enfermedad del 3-8 %<sup>13, 31, 32</sup>. En este contexto, el diagnóstico precoz de la hemocromatosis idiopática exige desarrollar criterios idóneos para la detección

en familiares y probablemente justifique rastreos poblacionales, por lo menos en países o zonas donde se demuestre alta incidencia o donde la alimentación y la bebida enriquecida en hierro incrementa este riesgo<sup>13</sup>.

Desde este punto de vista, la determinación de la ferritina sérica, en conjunción con la valoración de la tasa de saturación de la transferrina, son de momento las exploraciones recomendables. La normalidad de estos dos resultados hace poco probable el diagnóstico, aunque deberán repetirse cada 2 años, pues no descartan la posibilidad futura de sobrecarga<sup>33, 34</sup>.

La determinación de los antígenos de histocompatibilidad en familiares de pacientes diagnosticados de hemocromatosis idiopática, es altamente predictiva en el caso de presentar idénticos haplotipos, es decir, de constituir homocigotos. Raramente los heterocigotos tienen sobrecargas significativas, siendo de todos modos muy superiores sus almacenamientos a los de la población normal. El valor predictivo en la población general, como prueba de rastro es de menor utilidad y fiabilidad<sup>31</sup>. La presencia del antígeno HLA-A<sub>3</sub> no constituye un marcador útil de enfermedad, al hallarse ausente en 43 % de los familiares afectados de hemocromatosis y presente en el 40 % de los no afectados<sup>35</sup>. Nosotros estudiamos a 3 familiares de un paciente, 2 de ellos presentaron idénticos haplotipos, confirmando en los mismos, cirrosis y fibrosis portal respectivamente. El restante correspondió a un heterocigoto sin evidencia de enfermedad (Fig. 3).

### Tratamiento

Se acepta, que en ausencia de contraindicaciones, el tratamiento de elección son las flebotomías de 500 ml, a realizarse 1 a 2 veces por semana. El objetivo es eliminar en un período variable de 1 a 2 años una cantidad aproximada de 25 g de hierro. El parámetro de control más fidedigno es la cuantificación de la ferritina sérica, hasta obtener unos valores inferiores a 50 µg/l. Una vez alcanzado este objetivo, se deberá continuar con flebotomías cada 2 ó 3 meses, que serán suficientes para mantener el hierro almacenado en niveles normales. Esta fue la conducta terapéutica en nuestros pacientes en seguimiento, con muy buena tolerancia.

Está descrito que el tratamiento produce regresión de la hepatomegalia, hiperpigmentación y miocardiopatía; una mejoría de la diabetes, al menos en algunos pacientes, con disminución de los requerimientos insulínicos y, en forma excepcional, recuperación de la función gonadal<sup>6, 21, 22</sup>. No se modifi-

ca el curso de la artropatía ni se elimina el riesgo futuro de desarrollar un carcinoma hepatocelular en aquellos tratados cuando la cirrosis está presente<sup>12, 15</sup>.

Hay indicios, recientes, de que el tratamiento instaurado en estados precirróticos equipara las expectativas de vida de los hemocromatósicos a la población normal, sin notarse incremento de hepatocarcinoma ni tumores extrahepáticos<sup>12, 24</sup>.

La terapia sustitutiva con insulina, gonadotrofinas y testosterona seguirá siendo indispensable en ciertos pacientes<sup>1</sup>.

Dentro de las alternativas terapéuticas a utilizar en los pacientes con contraindicación para las flebotomías, está el tratamiento con agentes quelantes, como la desferroxiamina, que a dosis altas y por vía parenteral (iv o sc), pueden eliminar cantidades importantes de hierro. La asociación de vitamina C, que aumenta el efecto quelante, ha sido cuestionada y contraindicada al existir evidencia reciente de deterioro de la función cardíaca, al parecer debida a incremento en la peroxidación lipídica de las membranas celulares<sup>35</sup>. Sin embargo, recientemente se ha descrito la validez de esta asociación, sin efectos secundarios, cuando se tiene la precaución de suministrar la vitamina C 2 horas después de que el tratamiento quelante se haya iniciado y cuando sus niveles son óptimos<sup>36</sup>.

Otra posibilidad terapéutica alternativa a la anterior, sobre todo a utilizar en pacientes con contraindicaciones para las flebotomías en los que intercurran cirrosis descompensada y/o hipoalbuminemia, hipofibrinogenemia, trombocitopenia y alteraciones de la coagulación, consiste en la realización de una eritrocitaferesis tendiente a extraer hemates y consecuentemente hierro, con la restitución del resto de los componentes sanguíneos. Al parecer es un método efectivo, rápido, exento de efectos secundarios, menos costoso y molesto que el tratamiento quelante<sup>37</sup>. Ninguna de estas terapias alternativas fueron necesarias en nuestros pacientes.

### Bibliografía

1. Bassett M, Halliday J y Powell L. *Genetic hemochromatosis*. Seminars in Liver Disease 4, 3: 217-227, 1984.
2. Troisier M. *Diabete Sucre*. Bull Soc Anat (Paris) 16: 231-235, 1871.
3. Von Recklinghausen FD. *Tageblatt der (62) versam lung Deutsch. Naturforscher und arztz in Heidelberg*. 1889, p. 324.

4. Sheldon JH. *Haemochromatosis*. Oxford University Press, Humphrey, Milford, Londres 1935.
5. Kent G y Popper H. *Liver biopsy in diagnosis of hemochromatosis*. Am J Med 44: 837, 1968.
6. Bomford A y Williams R. *Long term results of venesection therapy in idiopathic hemochromatosis*. Q J Med 45: 611-623, 1976.
7. Williams R, Smith PM, Spicer EJJ, Barry M y Sherlock S. *Venesection therapy in idiopathic hemochromatosis: an analysis of 40 treated and 18 untreated patients*. Q J Med 38: 1, 1969.
8. Simon M, Bourel M, Fauchet R y Genetet B. *Association of HLA-A<sub>3</sub> and HLA-B<sub>14</sub> antigens with idiopathic hemochromatosis*. Gut 17: 332-334, 1976.
9. Barry M y Sherlock S. *Measurement of liver iron concentrations in needle-biopsy specimens*. Lancet 1: 100-103, 1971.
10. Jacobs A, Miller F, Worwood M y cols. *Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload*. Br Med J 4: 206-208, 1972.
11. Powell LW, Basset ML y Halliday JW. *Haemochromatosis: 1980 update*. Gastroenterology 78: 374-381, 1980.
12. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A y cols. *Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis*. NEJM 313, 20: 1.256-1.262, 1985.
13. Olsson KS, Ritter B, Rosen V y cols. *Prevalence of iron overload in central Sweden*. Acta Med Scand 213: 145-150, 1983.
14. Scheuer PJ, Williams R y Muir AR. *Hepatic pathology in relatives of patients with hemochromatosis*. J Pathol Bacteriol 84: 53-64, 1962.
15. Milder MS, Cook JD, Stray S y Finch CA. *Idiopathic hemochromatosis, an Interim report*. Medicine 59, 1: 34-49, 1980.
16. Finch SC y Finch CA. *Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. Iron metabolism in hemochromatosis*. Medicine 34: 381, 1955.
17. Stocks AE y Powell LW. *Carbohydrate intolerance in idiopathic hemochromatosis and cirrhosis of the liver*. Q J Med (New series) 42: 733, 1973.
18. Sallent N, Lucas M, Mesa M y Obiols A. *Cetoacidosis diabética como forma de presentación de una hemocromatosis*. Med Clin (Barc) 83, 17: 733, 1984.
19. Simon M, Vongsavanthong S, Jehan JP, Ronssey M y Bourel M. *Diabete et hemochromatose, II Diabete de 1 hemochromatose idiopathique et diabete commun*. Sem Hop (Paris) 49: 2.133, 1973.
20. Passa P, Gourgon R, Cazor JL y Masquet C. *Hemochromatose cardiaque. Donnes anatomiques, cliniques et hemodynamiques*. La Nouv Presse Med 4: 1.017, 1975.
21. Easley RM, Schreiner BF y Yu PN. *Reversible cardiomyopathy associated with hemochromatosis*. NEJM 287: 866, 1972.
22. Kelly TH, Edwards CQ, Meikle AW y Kushner JP. *Hypogonadism in hemochromatosis. Reversal with iron depletion*. Annals of Int Med 101: 629-632, 1984.
23. Gordon DA y Little HA. *The arthropathy of hemochromatosis*. Arthritis Rheum 16: 305, 1973.
24. Ammann RW, Muller E, Banský J, Schuler G y Hacki WH. *High incidence of extrahepatic carcinomas in idiopathic hemochromatosis*. Scand J Gastroenterol 15: 733-736, 1980.

25. Barry M, Cartei G y Sherlocks S. *Differential ferroxiamine test in haemochromatosis and liver diseases*. Gut 10: 697-704, 1969.
26. Prieto J, Barry M y Sherlock S. *Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver diseases*. Gastroenterology 68: 525, 1977.
27. Wands JR, Rowe JA, Mezey SE y cols. *Normal serum ferritin concentrations in precirrhotic hemochromatosis*. NEJM 254: 302-305, 1976.
28. Halliday JW y Powell LW. *Serum ferritin and isoferritins in clinical medicine*. Prog Haematol 11: 229-266, 1979.
29. Lesage GD, Baldus WP, Fairbanks VF, Baggenstoss AH, McCall JT, Moore SB, Taswell HR y Gordon H. *Hemochromatosis: Genetic or alcohol induced*. Gastroenterology 84: 1.471-1.477, 1983.
30. Powell LW. *The role of alcoholism in hepatic iron storage disease*. Ann N Y Acad Sci 252: 124, 1975.
31. Basset ML, Doran T, Halliday JW y cols. *Idiopathic haemochromatosis. Demonstration of homozygous-heterozygous mating by HLA typing of families*. Hum Genet 60: 352-356, 1982.
32. Basset ML, Powell LW, Halliday JW y cols. *Early detection of idiopathic hemochromatosis: relative value of serum ferritin and HLA typing*. Lancet 2: 47, 1979.
33. Corwin Q y Edwards MD. *Early detection of hereditary hemochromatosis*. Annals of Intern Med 101, 5: 707-708, 1984.
34. Basset ML, Ferris RA, Halliday JW y Powell LW. *Hemochromatosis in your patients. Reliability of screening tests*. Aust NZJ Med 13: 110, 1983.
35. Nienhuis AW. *Vitamin C and iron*. NEJM 304: 170-171, 1981.
36. Conte D, Brunelli L, Ferrario L y cols. *Effect of ascorbic acid on desferrioxamine induced urinary iron excretion in idiopathic hemochromatosis*. Acta Haemat 72: 117-120, 1984.
37. Conte D, Brunelli L, Bozzani A y cols. *Erythrocytopenesis in idiopathic hemochromatosis*. Br Med Jour 286: 939, 1983.

## IDIOPATHIC HEMOCHROMATOSIS. LITERATURE SURVEY AND A STUDY ON 17 PATIENTS

### Summary

Idiopathic hemochromatosis is an inherited and primary disease. Its definition requires: a) a family history of abnormalities of iron storage; b) an association with HLA; c) inadequate iron absorption in relation to iron stores in liver and other territories; d) the absence of any other known causes of iron overload.

The recent evidence of its high family related frequency and the existence of an effective treatment, demand the understanding of this entity and the strongest medical effort towards the diagnosis in the pre-cirrhotic stages.

We present here the results from the study of 17 patients diagnosed of idiopathic hemochromatosis over a seven year period in the University Clinic of Navarra. Our aim is to review this subject and to compare our findings with those described in the current literature.

## CIENCIAS MEDICAS DE BOLSILLO

### FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

(3.<sup>a</sup> edición)

D. V. Gaskell y B. A. Webber

1986. ISBN 84-313-0601-7. 284 págs. 1.300 ptas.

#### SUMARIO:

I. Anatomía de la caja torácica y pulmones. II. Radiografías torácicas. Su interpretación básica. III. Ruidos pulmonares. IV. Ejercicios respiratorios y drenaje postural. V. Oxigenoterapia. VI. Procesos médicos. VII. Procesos quirúrgicos. VIII. Fisioterapia para pacientes sometidos a respiración mecánica. IX. Cirugía cardiotorácica pediátrica.

### ACTUALIZACIONES EN PATOLOGIA HEPATOBILIAR

Varios

1984. ISBN 84-313-0858-3. 182 págs. 1.250 ptas.

#### SUMARIO:

I. Bases fisiopatológicas en el tratamiento quirúrgico de la hipertensión portal. II. Estado actual del tratamiento de la atresia de vías biliares. III. TC de hígado y vías biliares. IV. Cirugía de la hidatidosis hepática. V. Cirugía del colédoco terminal. VI. Carcinoma vesicular primario (C.V.P.).

(PRECIOS SIN INCLUIR EL 6% DE I.V.A.)

**Novedad**



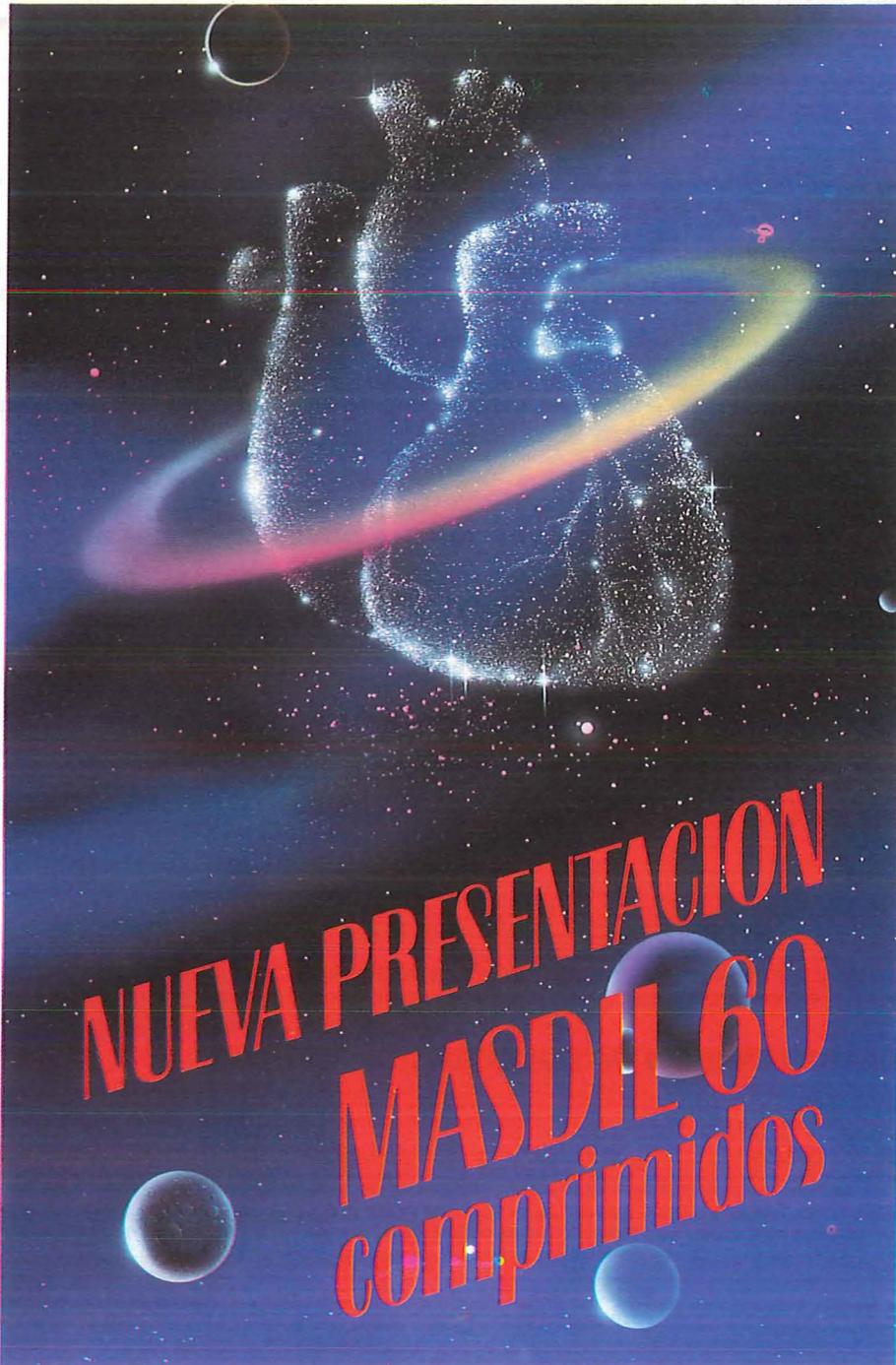
**EUNSA**

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A. - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850\* - 31080 PAMPLONA (ESPAÑA)

# MASDIL®

Diltiazem ESTEVE

## EL ANTAGONISTA DEL CALCIO QUE CONJUGA ARMONICAMENTE EFICACIA Y SEGURIDAD



**Composición**  
Cada comprimido contiene:  
Diltiazem clorhidrato (D.C.I.)  
60 mg.  
Excipiente, c.s.

**Propiedades**  
El Diltiazem, principio activo de MASDIL, es un antagonista de los iones  $Ca^{++}$  por los canales lentos de la célula muscular lisa. Su acción coronario-dilatadora y disminuidora de las resistencias periféricas hacen de MASDIL una terapia adecuada de las diversas formas clínicas de la cardiopatía isquémica.

**Indicaciones**  
Angina de esfuerzo y decúbito. Insuficiencia coronaria. Profilaxis de la cardiopatía isquémica. Tratamiento de las secuelas anginosas postinfarto.

**Posología**  
Un comprimido tres veces al día, después de las principales comidas.

**Contraindicaciones**  
No se administrará a mujeres gestantes.

**Precauciones**  
Se aconseja prudencia en pacientes que presenten bradicardia o trastornos nerviosos severos de la conducción.

**Interacciones**  
Se aconseja prudencia al asociarlo con hipotensores y beta-bloqueantes, ya que pueden aumentarse sus efectos (hipotensión, bradicardia).

**Efectos secundarios**  
Pueden presentarse discretas pirosis y malestar gástrico. Raras veces se registran rubor facial y cefaleas. Se ha informado sobre elevaciones pasajeras de GOT y GPT. Los síntomas mareo, astenia y bradicardia, que pueden raramente aparecer como consecuencia de una hipotensión ortostática, aconsejarán la reducción o interrupción del tratamiento.

**Intoxicación y su tratamiento**  
En caso de ingestión masiva accidental se procederá al lavado de estómago y tratamiento sintomático.

**Presentación**  
Envase de 30 comprimidos. 1.827,— ptas. (IVA incl.)  
Envase de 60 comprimidos. 3.646,— ptas. (IVA incl.)



**Laboratorios  
Dr. ESTEVE, S.A.**

Avda. Virgen de Montserrat, 221 - 08026 - Barcelona