



# Varón de 49 años, asintomático, con pruebas de función hepática alteradas

S. Gordo Remartínez<sup>a</sup>, E. Ramón Botella<sup>b</sup>, M. Muñoz Fernández de Legaria<sup>c</sup> y A. del Castillo Rueda<sup>a</sup>

Unidad de Ferropatología y Radicalosis. <sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. <sup>c</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

## Caso clínico

Paciente varón de 49 años remitido a una consulta monográfica de un hospital de tercer nivel por su médico de Atención Primaria por presentar hipertransaminasemia leve de más de un año de evolución y aumento de la ferritina sérica. Estaba asintomático, era bebedor moderado, no fumaba ni consumía otros tóxicos; no tenía ningún otro antecedente médico relevante, no había sido nunca hospitalizado y no seguía tratamiento farmacológico habitual; no presentaba antecedentes familiares de interés. En la exploración física estaba normotenso y eupneico en reposo. La coloración, hidratación y el estado de nutrición fueron normales. Tenía teleangiectasias faciales e hipertrofia parotídea bilateral no dolorosa. La auscultación cardiopulmonar era normal. Presentaba hepatomegalia a 2 cm del reborde costal, levemente dolorosa a la palpación, sin esplenomegalia asociada y no tenía signos de ascitis ni circulación colateral. No se apreciaban edemas de miembros inferiores ni signos de insuficiencia venosa crónica. Aportaba un hemograma con normalidad de las tres series, la velocidad de sedimentación globular (VSG) fue normal y el estudio de coagulación no presentaba ninguna alteración. En la bioquímica destacaron: gammaoxalatotransaminasa (GOT) 85 U/l, GPT 90 U/l y GGT 83 U/l, con bilirrubina total, fosfatasa alcalina, proteínas totales, espectro electroforético y perfil lipídico normales. En el estudio del metabolismo del hierro presentaba: índice de saturación de transferrina (IST) 48%, transferrina 177 mg/dl, ferritina 1.070 µg/l y receptores séricos de transferrina de 0,90 mg/l. También se realizaron de forma ambulatoria hormonas tiroideas y estudio de autoinmunidad que fueron normales. El paciente aportó una radiografía torácica en la que no presentaba alteraciones y una ecografía abdominal donde se objetivó un hígado hiperecogénico, en probable relación con una hepatopatía crónica o esteatosis hepática.

A partir de la exposición clínica, ¿cuál sería el diagnóstico sindrómico inicial?

¿Qué pruebas complementarias estarían indicadas?

¿Cuál sería la sospecha diagnóstica actual y el diagnóstico diferencial?

¿Cuál fue el procedimiento diagnóstico de certeza?

¿Cuál sería el planteamiento terapéutico?

El caso completo se publica íntegramente en la página Web de Medicine [www.medicineonline.es/casosclnicos](http://www.medicineonline.es/casosclnicos)

## A partir de la exposición clínica, ¿cuál sería el diagnóstico sindrómico inicial?

Se trata de un paciente con hipertransaminasemia crónica y datos analíticos de sobrecarga del hierro en el organismo. La acumulación de hierro en el hígado puede producir hepatopatía, aunque no siempre sea la causa de la misma, sino consecuencia de otras enfermedades hepáticas más frecuentes como las originadas por virus hepatotropos o las causas tóxico-farmacológicas. Por tanto, el diagnóstico sindrómico inicial es el de enfermedad por sobrecarga de hierro, bien primaria, bien secundaria.

## ¿Qué pruebas complementarias estarían indicadas?

En el estudio del paciente con hipertransaminasemia mantenida están indicados una serie de escalones diagnósticos que se han establecido en función de las causas más frecuentes de hepatopatía crónica<sup>1</sup>.

Primero hay que descartar la infección por virus hepatotropos, estudiar el posible consumo de tóxicos y fármacos, descartar la esteatosis hepática no alcohólica (suele darse en mujeres con diabetes tipo 2 y obesidad) y estudiar la presencia de sobrecarga de hierro.

Este paciente tenía una historia de consumo moderado de alcohol de larga evolución que podría justificar la hipertransaminasemia crónica, además de las alteraciones ecográficas que presentaba; sin embargo, en la hepatopatía alcohólica el cociente GOT/GPT suele ser mayor o igual a 2, es característico que aparezca hipergammaglobulinemia y el consumo de alcohol en sí mismo no explica las alteraciones del metabolismo del hierro que presenta este sujeto. En la historia clínica no aparecían antecedentes de consumo de fármacos ni de otros tóxicos distintos del alcohol. Se le realizaron serologías para el virus de la hepatitis B (VHB) (HbsAg y Anti-HBc) y de la hepatitis C (VHC) (Anti HVC), siendo estas negativas. El fenotipo de sobrecarga de hierro hace menos probables otras posibilidades diagnósticas, como desórdenes musculares (anamnesis, creatinquinasa [CK] y aldolasa), alteraciones tiroideas (T4libre y hormona estimulante del tiroides [TSH]), enfermedad celíaca (anticuerpos específicos y biopsia intestinal), insuficiencia suprarrenal (clínica, exploración física, iones en sangre y orina) y anorexia nerviosa (clínica y exploración física). Asimismo excluye otras posibilidades como hepatitis de origen autoinmune, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina y porfiria. En cualquier caso los niveles de ferritina mencionados justifican una biopsia hepática, ya sea como diagnóstico o, cuanto menos, como pronóstico de hepatopatía<sup>2</sup>.

Por fin este paciente presentaba fenotipo de sobrecarga de Fe con un IST mayor de 45% y una ferritina sérica mayor de 1.000 µg/l. Las causas de aumento de ferritina (tabla 1) pueden ser genéticas, adquiridas (secundarias a

TABLA 1

### Causas de aumento de ferritina

Genética	Hemocromatosis genética: IST elevado
	Mutaciones de genes HFE, TFR2, HJV, HAMP
Adquirida	Hiperferritinemia hereditaria: IST normal
	Hemocromatosis secundaria
Reactiva	Trasfusiones crónicas
	Enfermedades infecciosas e inflamatorias
	IST normal o bajo, otros reactantes de fase aguda elevados (PCR, fibrinógeno, VSG, etc.)

IST: índice de saturación de transferrina; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

trasfusiones crónicas) o reactivas (caracterizadas por IST normal o bajo y otros reactantes de fase aguda elevados como el fibrinógeno, la VSG o la proteína C reactiva [PCR]). En este paciente se pueden descartar por la historia clínica y las pruebas complementarias las causas adquiridas y reactivas. El IST > 45% es la manifestación fenotípica más temprana de la hemocromatosis y es más sensible que la ferritina, por lo que es la prueba de elección para el diagnóstico precoz<sup>3</sup>.

## ¿Estarían indicadas otras pruebas complementarias?

El paciente presenta un fenotipo de sobrecarga de hierro con ecografía abdominal sugestiva de esteatosis hepática en probable relación con el alcohol, por lo que se le recomendó abandonar su consumo y se solicitó un estudio genético de hemocromatosis y resonancia magnética (RM) hepática.

La RM permite un análisis de la presencia de hierro parenquimatoso. Cuando se incrementan los depósitos de hierro hepático la señal del parénquima cae, y de forma característica el hígado es más hipointenso que los músculos paravertebrales en las secuencias eco de gradiente potenciadas en T2. Además, la pérdida de la señal puede ser cuantificada, y es posible estimar mediante RM la concentración del hierro hepático. En la RM de este paciente se confirmó la existencia de una alteración difusa de la intensidad del parénquima hepático relacionada con un incremento de hierro depositado en el hígado, estimándose una concentración aproximada de 160 µmol/g (VN < 36), sin datos de esteatosis hepática. El resto de órganos del hemiabdomen superior no presentaban cambios significativos (fig. 1).

El estudio de las mutaciones del gen HFE demostró un genotipo con heterocigosis H63D, siendo negativa la mutación C282Y. El estudio genotípico permite diagnosticar hemocromatosis hereditaria en pacientes con fenotipo compatible (aumento de ferritina y de IST) y hacer un cribado familiar para realizar el consejo genético a los familiares de primer grado. Ante la ausencia de la mutación genética más característica (homocigosis C282Y), la ferritina mayor de 1.000 y la edad del paciente superior a 40 años se realizó biopsia hepática para cuantificar la sobrecarga de hierro, localizar el depósito intrahepático y valorar la gravedad de la afectación. El resultado de anatomía

patológica nos informó de un parénquima con siderosis de baja intensidad, de predominio hepatocitario, compatible con hemocromatosis genética (fig. 2). Actualmente se puede evitar la realización de la biopsia en la hemocromatosis asociada al gen HFE con homocigosis C282Y o doble heterocigosis C282Y/H63D en ausencia de hiperferritinemia marcada ( $< 1.000 \mu\text{g/l}$ ) y de elevación de transaminasas, ya que en estos casos se puede predecir la ausencia de cirrosis. El paciente no tenía hermanos ni hijos, por lo que no se pudo realizar el consejo genético a los familiares de primer grado<sup>4</sup>.

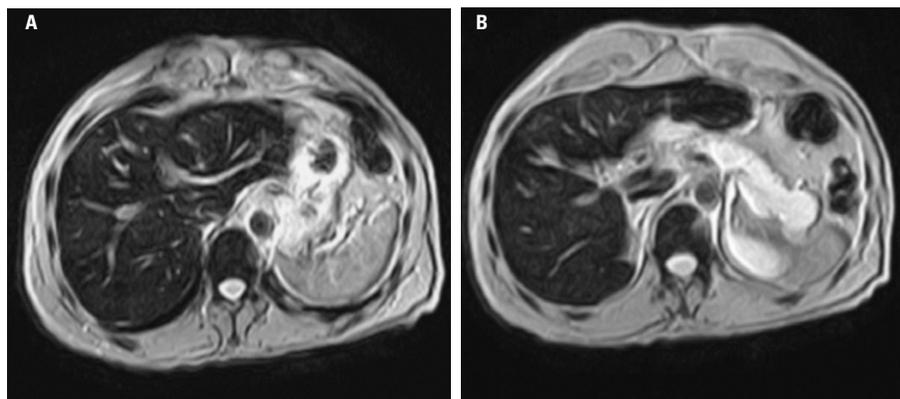
## ¿Cuál sería el tratamiento?

Se pautaron flebotomías periódicas –que es el tratamiento de elección en pacientes con hemocromatosis– para eliminar la sobrecarga férrica. El objetivo es conseguir una ferritina entre 25 y 50  $\mu\text{g/l}$ , sin anemizar al paciente. En este caso se obtuvo tras realizar un total de 12 sangrías de 450 cc cada una (tratamiento de inducción): las 4 primeras fueron semanales, a continuación otras 4 quincenales y las 4 siguientes mensuales. A partir de entonces, tras 6 meses y alcanzar una ferritina de 50  $\mu\text{g/l}$ , finalizó el tratamiento de inducción y se inició el de mantenimiento, con una sangría semestral en la que la sangre obtenida, con la autorización del paciente, se utilizó en el banco de sangre para donación. La hemoglobina se determina antes de cada sangría, mientras que la ferritina y el IST se determina después de cada 4 sangrías (tratamiento de inducción) y posteriormente, de forma anual, durante el mantenimiento.

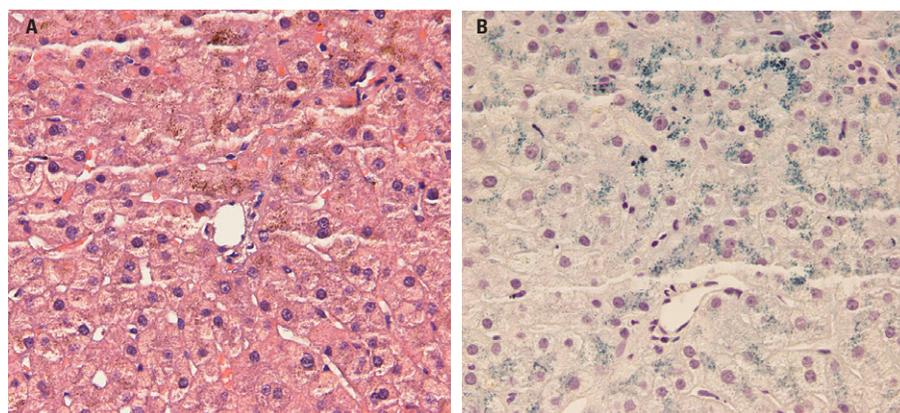
Además de las flebotomías se recomendaron una serie de medidas dietéticas como evitar alimentos con alto contenido en hierro hem (hígado y carnes rojas), los alimentos enriquecidos con suplementos de hierro y el alcohol que, además de su toxicidad hepática, aumenta la absorción de hierro, como los suplementos de vitamina C<sup>5</sup>.

## Comentarios

Cada vez más frecuentemente se diagnostican casos de hemocromatosis asintomática, siendo un hallazgo analí-



**Fig. 1. Resonancia magnética.** (A) Secuencia eco de gradiente potenciada en T2. Imagen axial del abdomen superior. Se demuestra una hipointensidad generalizada del parénquima hepático altamente sugestiva de incremento de los niveles de hierro. (B) Secuencia eco de gradiente potenciada en T2. Imagen axial del abdomen superior. No existe incremento de los depósitos de hierro en la glándula pancreática.



**Fig. 2. Biopsia hepática.** (A) Hepatocitos de morfología regular con depósitos de material granular pigmentado intracitoplasmático (técnica hematoxilina-eosina; 40x). (B) Depósitos de hierro intracitoplasmático (técnica de Pearls; 40x).

tico incidental como en este caso. Un buen manejo diagnóstico de los pacientes con el fenotipo típico de sobrecarga de hierro (IST  $> 45\%$  y ferritina elevada) permite diagnosticar hemocromatosis o riesgo de desarrollarla antes de que se produzca la tríada clínica característica de cirrosis, diabetes e hiperpigmentación cutánea; así podemos iniciar un tratamiento precoz y mejorar el pronóstico de la enfermedad. Además, el cribado familiar permite que sean diagnosticados pacientes con riesgo potencial de tener sobrecarga de hierro antes de presentar las alteraciones fenotípicas. En la población europea hay discrepancia entre la prevalencia genotípica (1-10 por cada 1.000 ciudadanos) y fenotípica (1 caso identificado por cada 10.000 ciudadanos). Esto puede deberse a diversos factores que modifican la expresión fenotípica (menstruación, alcohol, hemodonación, etc.), baja penetrancia genética, polimorfismo genético (numerosos genes implicados en el metabolismo del hierro) y baja sospecha clínica que hace que ante un fenotipo característico no se inicien los estudios genéticos y de imagen adecuados que permitan el diagnóstico<sup>5</sup>.

## Bibliografía

● Importante    ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ●● Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000;342:1266.
2. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3010.
3. ● Powel LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 1998;129:925-31.
4. Dubois S, Kowdley KV. The importance of screening for hemochromatosis. *Arch Intern Med.* 2003;163:2424.
5. Del Castillo A. Enfermedades por sobrecarga de hierro: hemocromatosis y otras más. Hospital General. 2008 (en prensa).