

Hemocromatosis hereditaria

Dr. Bruno Wannesson

Especialista en hematología y hemoterapia



Una entidad histórica

En el **siglo XIX**, Trousseau describe una tríada que consistía en glucosuria, pigmentación cutánea y cirrosis hepática y la denomina diabetes bronceada.

En el mismo siglo, Von Recklinghausen asigna el término de "**hemocromatosis**" a la pigmentación anormal "**cromos**" de los tejidos relacionada a factores de la sangre "**hemo**"

El Dr. Sheldon en **1935** postula el origen hereditario de la enfermedad y en el año 1970 logró ser asociada al locus HLA dentro de la región no-clásica del CMH de clase I e identificada como autosómica recesiva

En el año **1950**, el descubrimiento de la ferritina como proteína de depósito de Fe y de la transferrina como *carrier* dio inicio al análisis comprensivo del metabolismo del Fe tal como es conocido actualmente

En el año **2000** se caracterizan los genes no-HFE relacionados

Definición

Desorden metabólico de origen genético y/o multifactorial caracterizado por sobrecarga tisular de hierro (Fe);

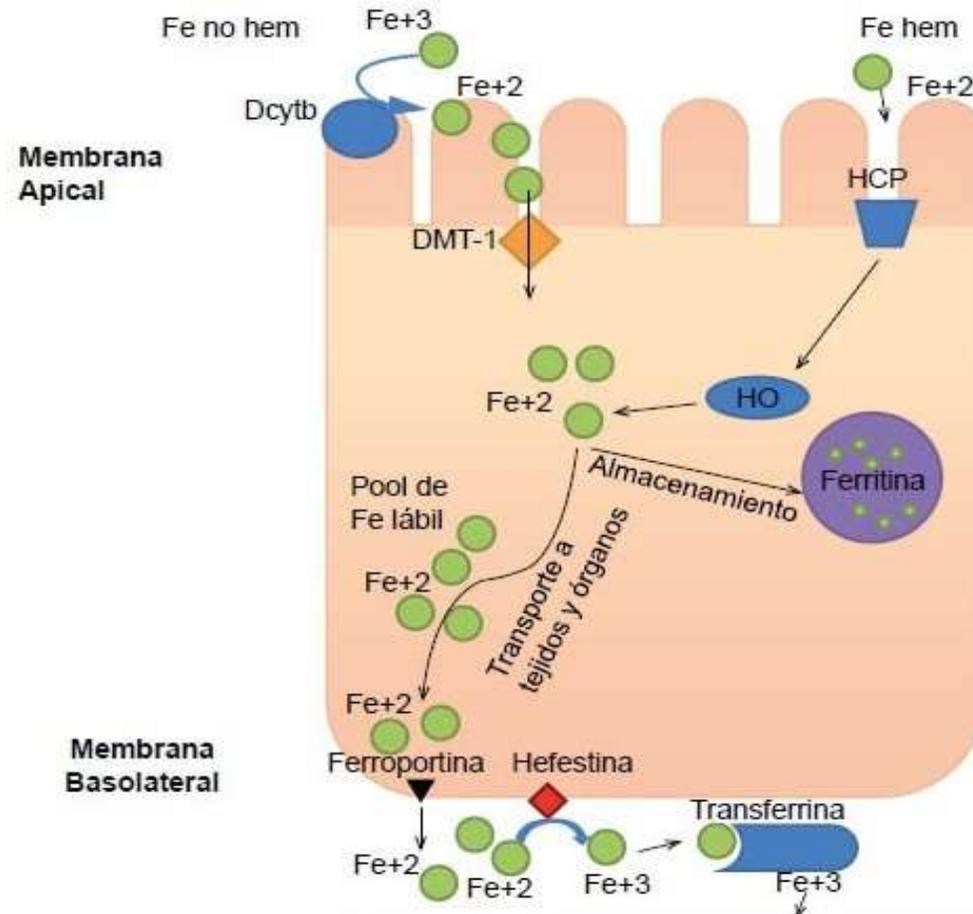
- **Hemocromatosis Hereditaria (Primaria)**
 - **Hemocromatosis Secundaria**

Hemocromatosis hereditaria

La sobrecarga de hierro se desarrolla en contexto de alteraciones genéticas que llevan a:

- Disminución de los **niveles plasmáticos** de Hepcidina (cuantitativa) - **en la mayoría de los casos** -
- Disminución de la **actividad** de la misma por **pérdida de función o afinidad** (cualitativa) al target molecular (ferroportina);

Fe: Absorción intestinal y transporte



Hepcidina

Polipéptido de 25 aminoácidos sintetizado por hepatocitos y codificado por el gen Hamp

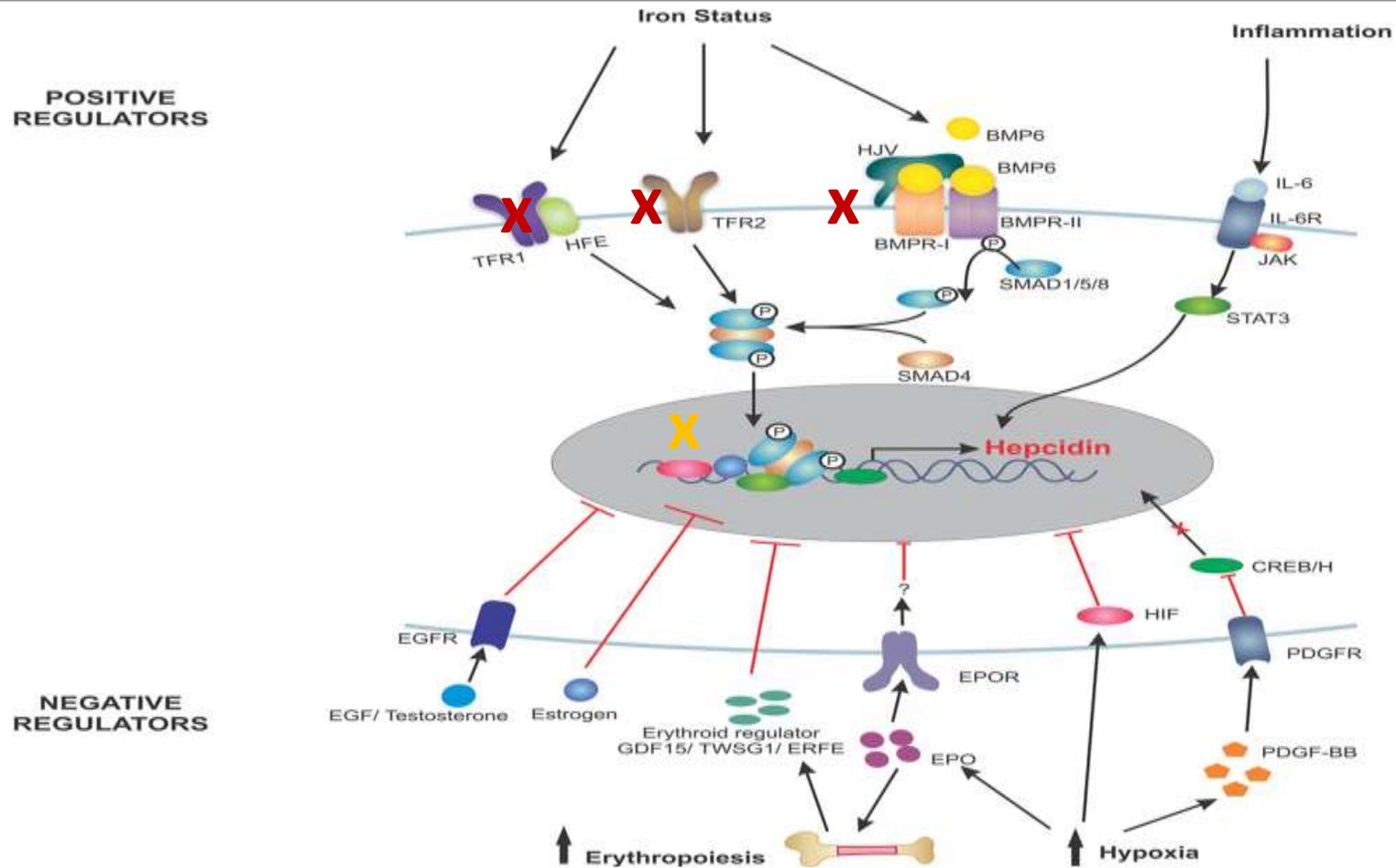
Agente regulador por excelencia de las reservas de hierro

En condiciones suficientes de hierro, se une a **Ferroportina (FPN1)** en macrófagos, enterocitos y otros tejidos

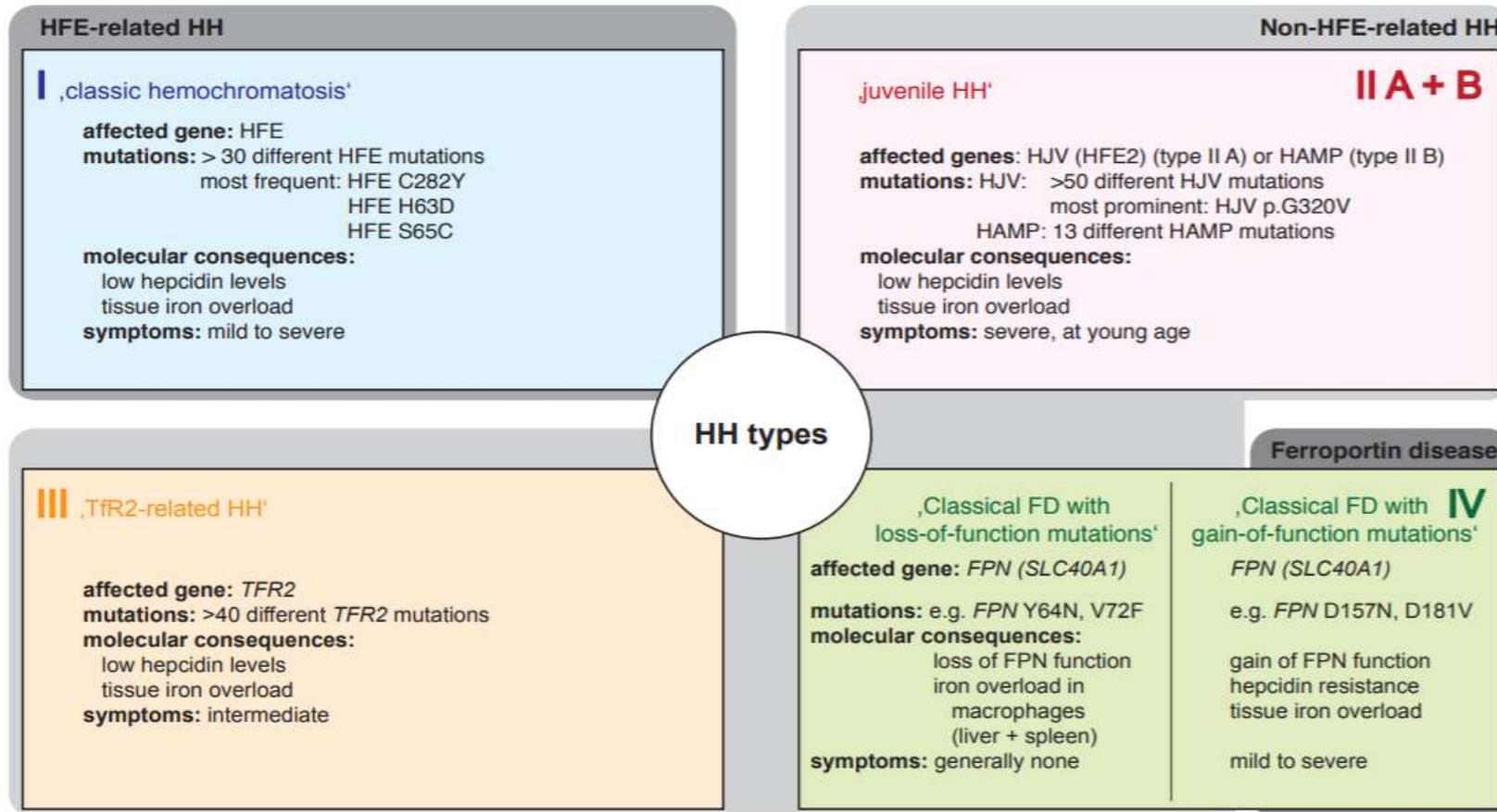
- Internalización y degradación (regulación negativa)
- Reducción en la liberación y transporte apico-basal de hierro a través del enterocito
- Reducción en la movilización de hierro por parte de los macrófagos

En condiciones de hepcidina baja estos efectos se atenúan con reversión del ciclo y reanudación del proceso de absorción, transporte y liberación del hierro

Regulación de la Hepcidina

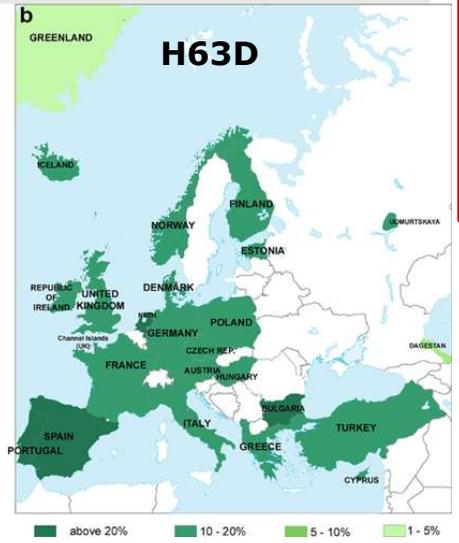


HH: Subtipos



Incidencia y penetrancia

- Haemochromatosis subtypes**
- Type 1: caused by mutations in *HFE* → 80%
 - Type 2A: caused by mutations in *HJV* (also known as *HFE2*)^a
 - Type 2B: caused by mutations in *HAMP*^a
 - Type 3: caused by mutations in *TFR2*^b
 - Type 4: caused by mutations in *SLC40A1*



- **C282Y (Tipo 1A)**
 - -/-
 - Mayor frecuencia y penetrancia sintomática
- **C282Y +/- y H63D +/- (Tipo 1B)**
- **H63D +/- y S65C +/- (Tipo C)**
 - Penetrancia sintomática limitada
- **H63D o S65C -/-**
 - Muy baja incidencia y penetrancia
- **TRF2 > HAMP/HJV > SCL40A1**

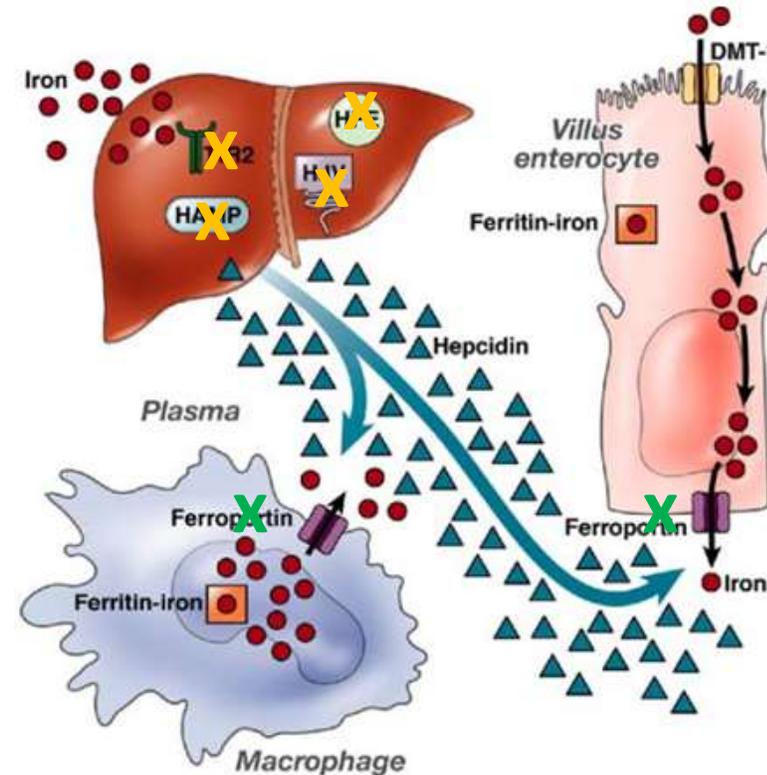
Patogenia: Disminución de Hepsidina

Cuantitativas

- Tipo 1: HFE
- Tipo 2A: HJV
- Tipo 2B: HAMP
- Tipo 3: TRF2

Cualitativas

- Tipo 4A: SLC40A1 (Fx)
- SLC40A1 (Af)



Disminución de Hepsidina

**Liberación continua de Fe desde enterocitos
y macrófagos (SRE)**

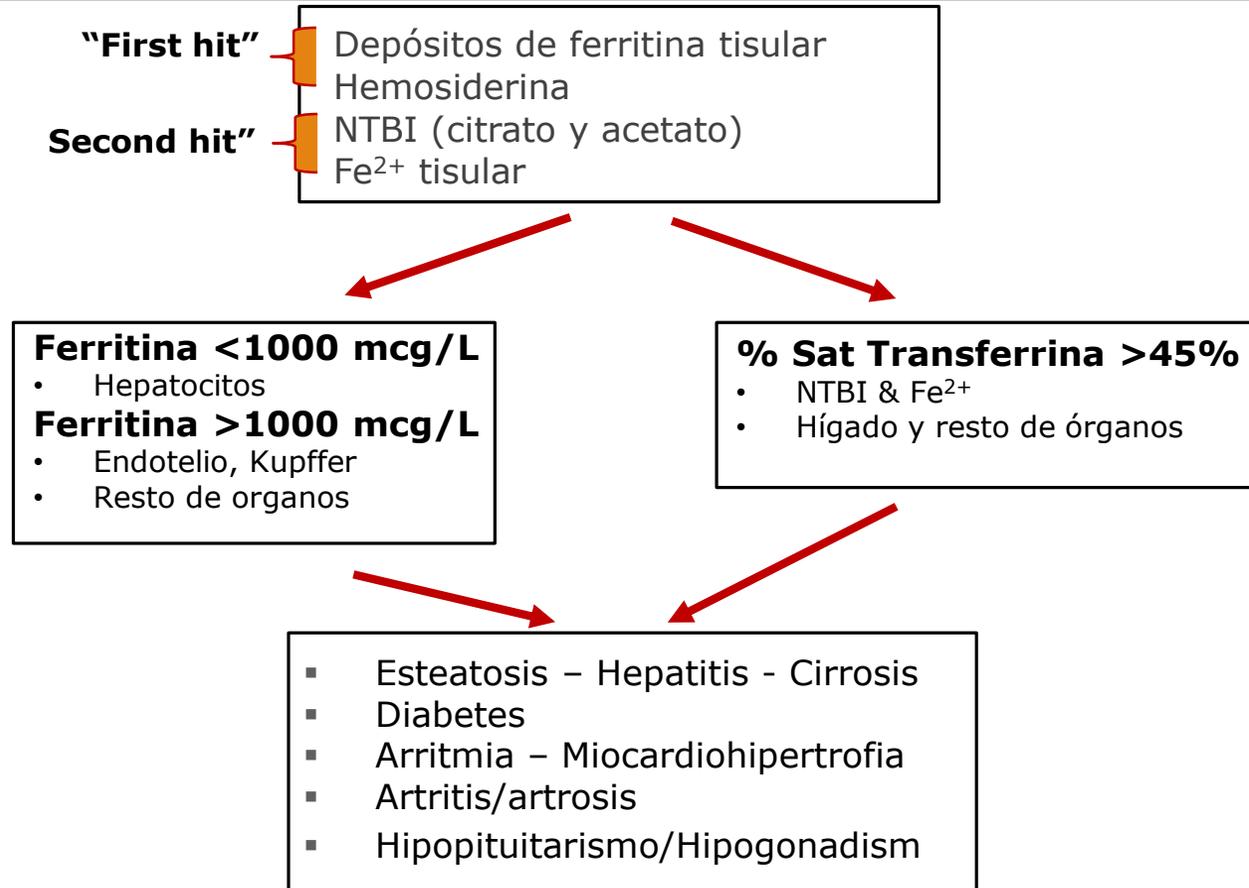


Unión a Transferrina y Ferritina plasmáticas



Aumento del transporte hacia células parenquimatosas:
Hígado
Páncreas
Corazón
Otros

Fisiopatología del daño tisular



Second hit: NTBIs y Fe^{2+} lábil

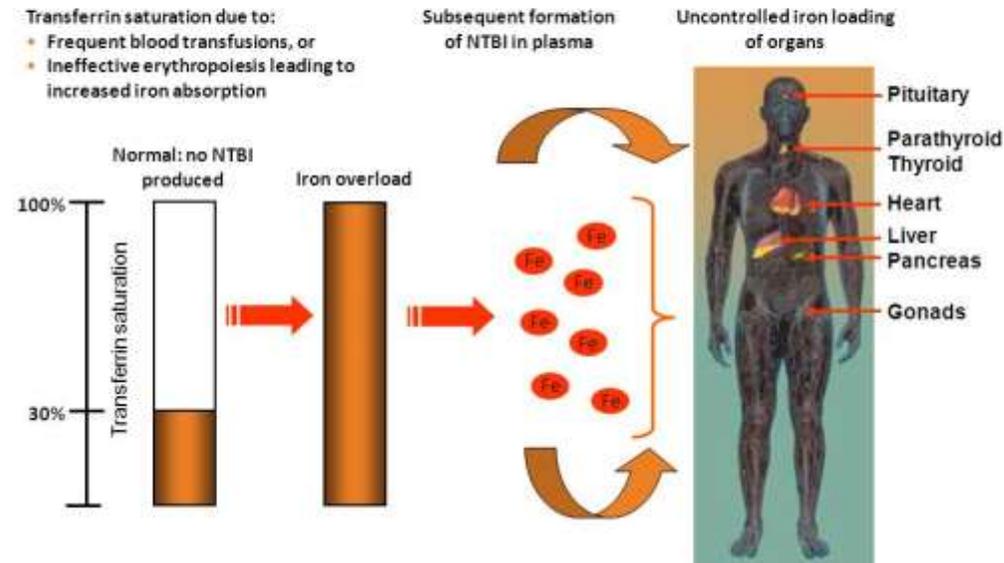
NTBI: Non-transferrin-bound Iron

- Citrato, acetato, albumina
- Fe^{2+} lábil plasmático.

• Exceso de Fe^{2+} : EROs

- % STransf >45 (citrato, acetato, albumina)
- % STransf >75 (Fe^{2+} lábil plasmático)

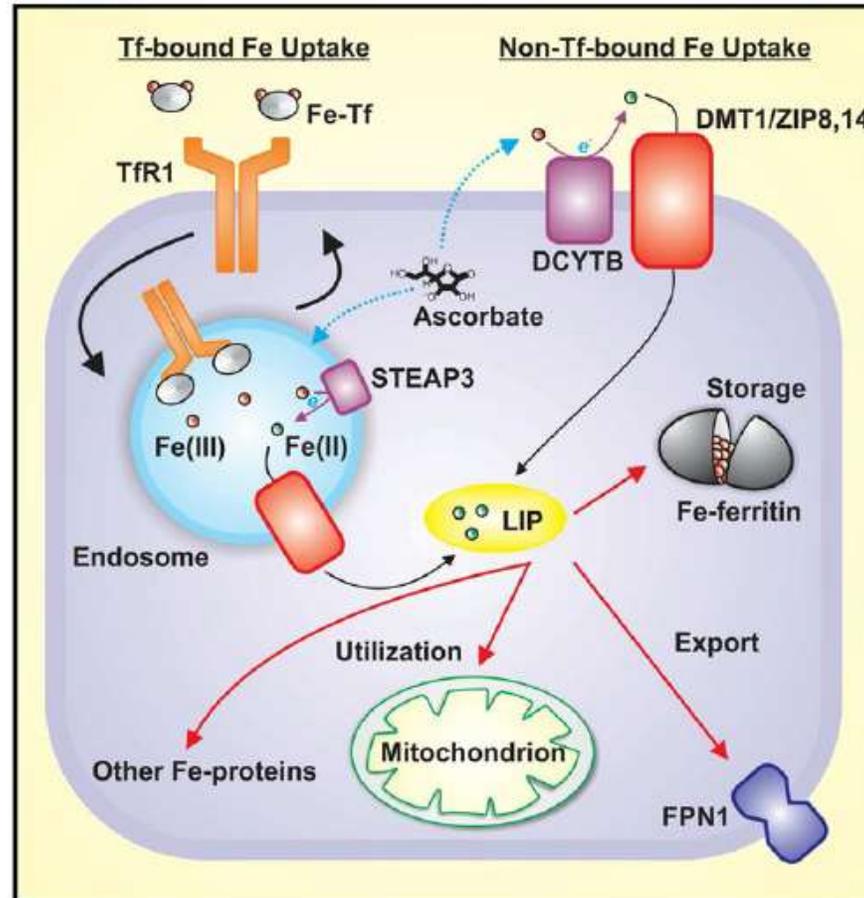
Iron overload leads to formation of NTBI



Receptores NTBI

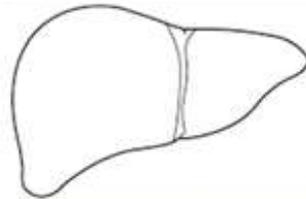
NTBI: internalización

- DMT1 (ubiquitario)
- ZIP14: zinc (hepatocitos)
- ZIP8: zinc (miocitos)
- Canales Ca^{2+} L-Type (miocitos)



Clínica: signos y síntomas

Dolor HD
Hepatomegalia
Alt PFH
Cirrosis
Hepatocarcinoma (x20)

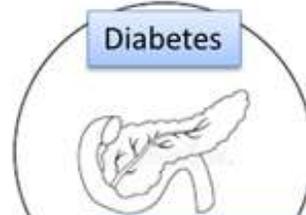


Artralgias , Artritis



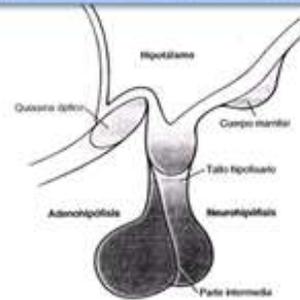
2/3 pacientes. Pirofosfato Ca
Simétrica
metacarpofalángicas 2ª y 3ª,
interfalángicas proximales.
No depende de CH. No mejoría
con flebotomías
Codrocalcinosis

Diabetes



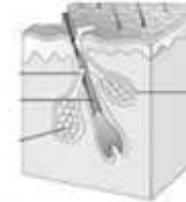
15-20%.
70% si cirrosis

Panhipopituitarismo
Hipogonadismo hipogonadotrófico
No mejora con flebotomías



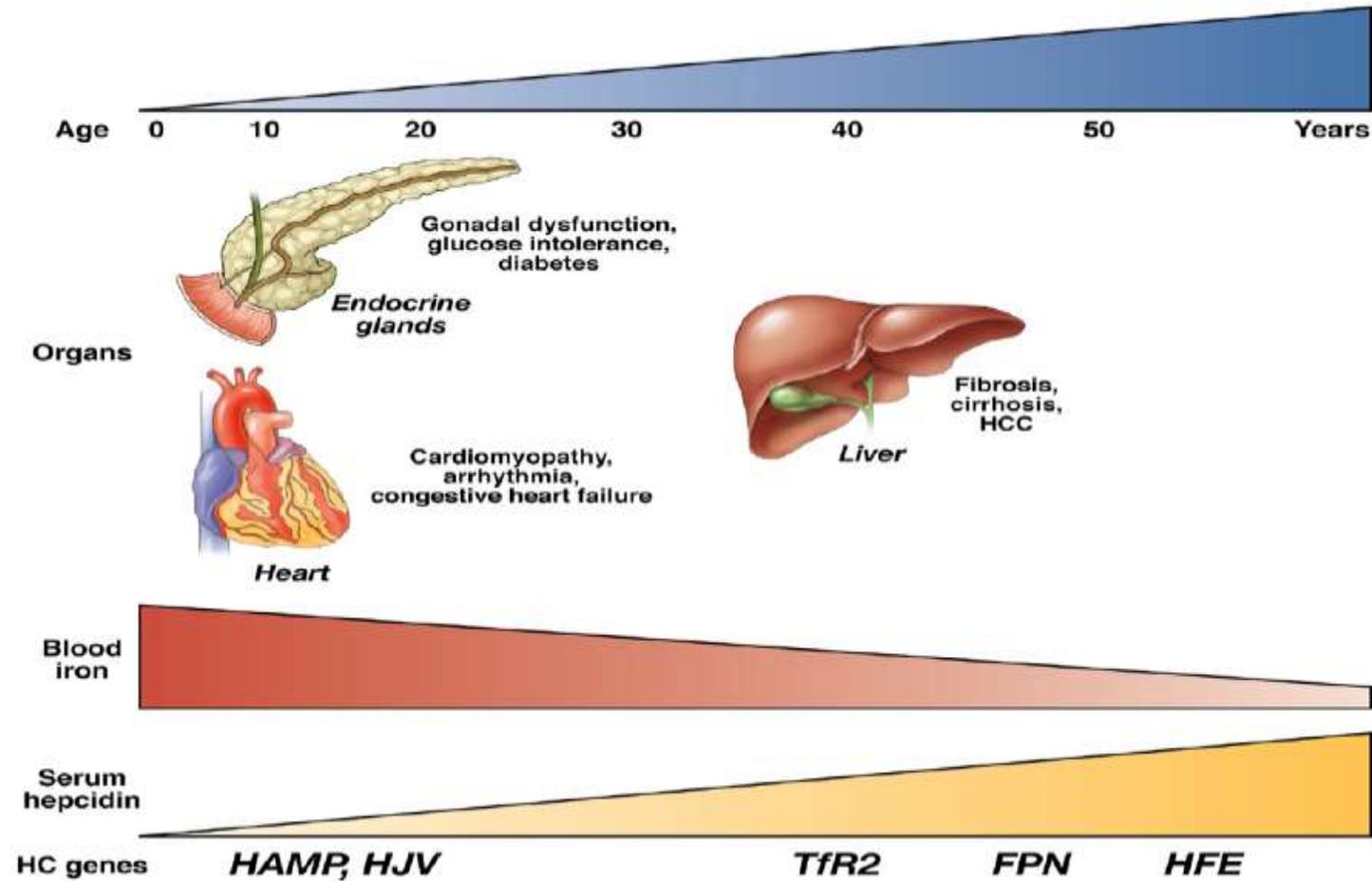
No HFE (Tipo 2)

Hiperpigmentación cutánea.
Melanina en la capa basal de la epidermis y
hemosiderina en las glándulas sudoríparas



Miocardopatía restrictiva
Miocardopatía dilatada.
Trastorno conducción

Síntomas y edad



Criterios diagnósticos

Basado en una estrategia secuencial, no invasiva:

- **Laboratorio**
 - % Sat Transf >45
 - Ferritina >200 µg/L mujeres premenopausicas
 - Ferritina >300 µg/L mujeres posmenopáusicas/varones
- **Imágenes:** Ecografía abdominal, Rx, RMN hepática/cardíaca, Ecocardiograma TT
- **Perfil Mutacional:** C282Y, H63D y S65C
- **Biopsia:** sospecha de lesión hepática (hepatitis, fibrosis, cirrosis, etc)

Imágenes

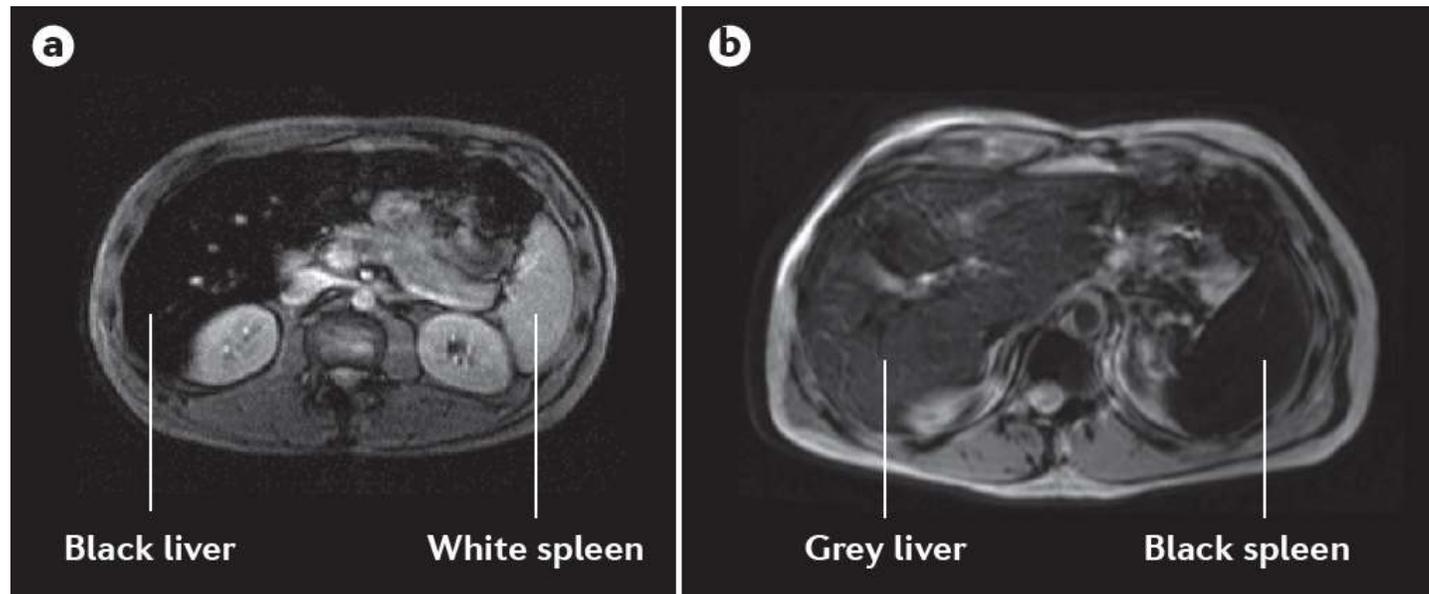
Ecografía abdominal:

- Hígado aumentado de tamaño (esteatosis), disminución de ecogenicidad
- Signos de enfermedad hepática avanzada
- Bazo aumentado de tamaño, disminución de ecogenicidad



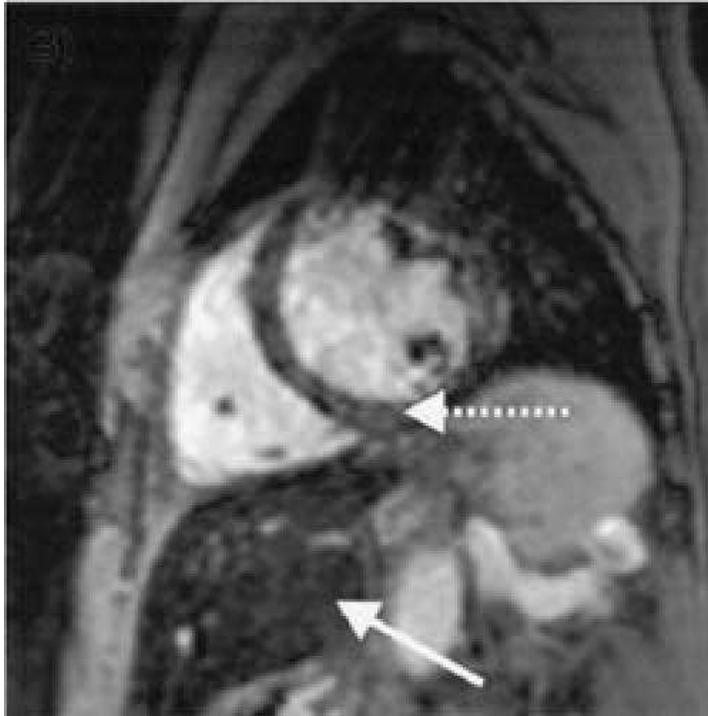
RMN

- **Cociente de intensidad de señal:**
 - Alta sensibilidad para sobrecarga severa.
- **3-Tesla:** T2 spin y T2*
 - Alta sensibilidad para sobrecargas leve-moderadas.
- Depósitos de ferritina hidrosoluble con centro cristalino o hemosiderina hidrofóbica



Imágenes

- **RMN cardíaca**



- **Articulaciones:**

- Artropatía subcondral
- Condrocálcinosis



Estudio mutacional

Panel HFE C282Y, H63D, S65C

Mutaciones no-HFE

- No se justifican dada la baja incidencia
- Descartar causas alternativas de sobrecarga de hierro.
- Pacientes jóvenes con elevada carga sintomática (compromiso endócrino, cardíaco, sobrecarga severa de hierro), podría considerarse el estudio genético de dichas mutaciones.

Biopsia Hepática

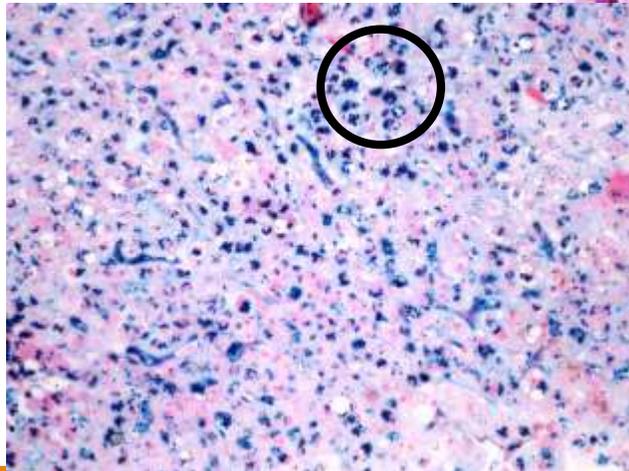
Indicaciones:

- Hepatitis, fibrosis, cirrosis
- Ferritina >1000 µg/L + C282Y -/-
- Tasa de progresión menor al 2%

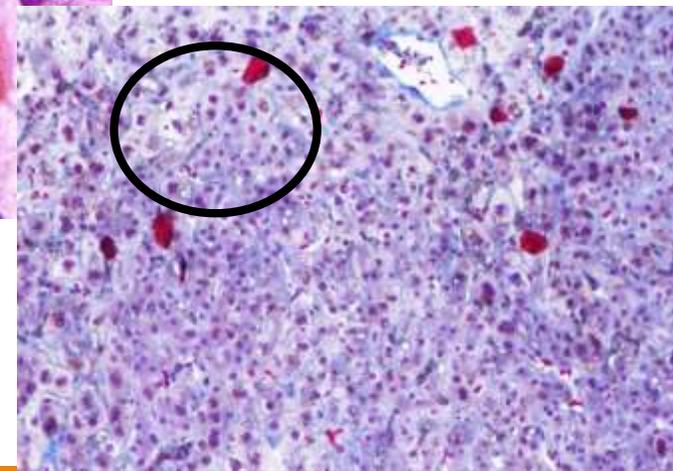
Tinciones:

- H&E, Tricrómico Masson, Perls.

T. Perls

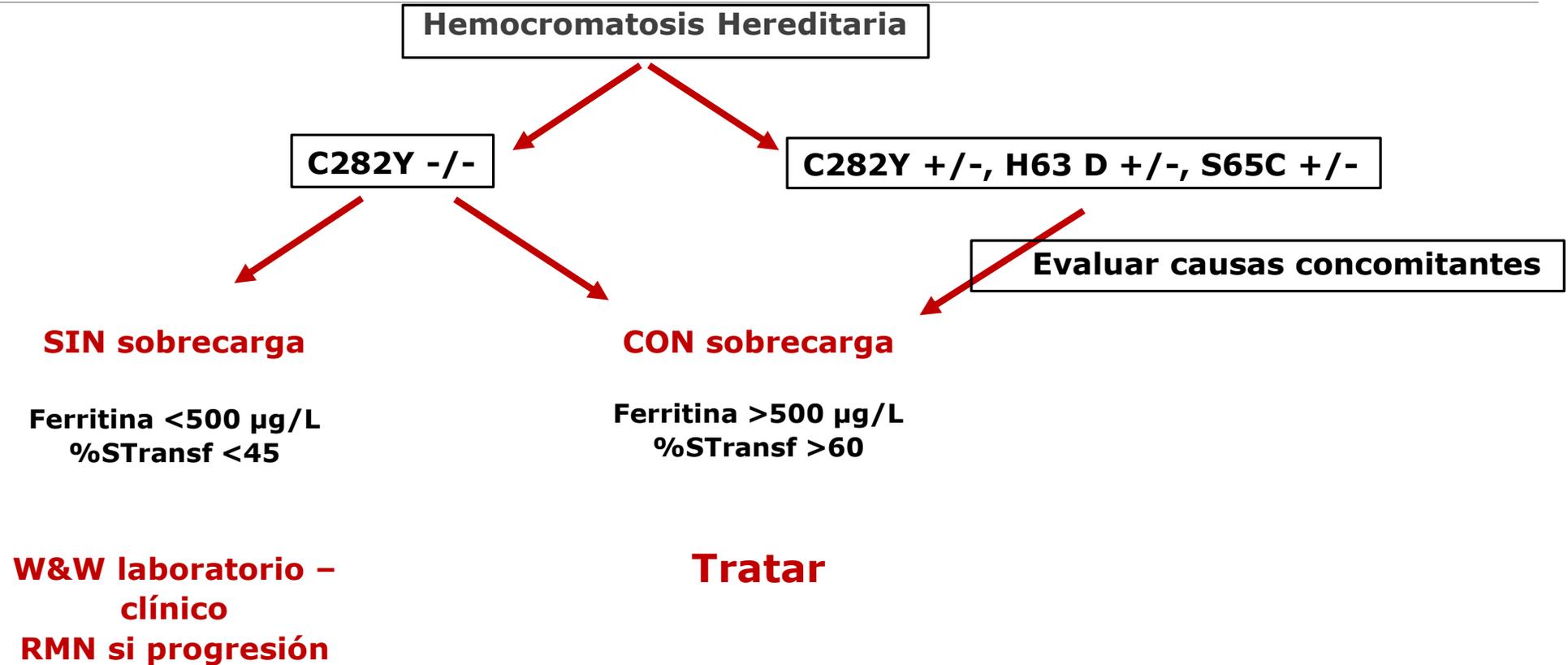


T. Masson



H & E

Algoritmo terapéutico



Tratamiento

Flebotomias

500 ml SE contiene 250 mg Fe³⁺ y 30 µg/L Ferritina

(10 gr Fe³⁺ = 50 procedimientos)*

Eritroaféresis

300-1000 ml pGr contienen 750-1000 mg Fe³⁺ y 100-130 µg/L Ferritina

(10 gr Fe³⁺ = 12-15 procedimientos)*

Quelantes

Uso limitado: HH 2º, HH Tipo 4, anemia moderada/severa

Limitantes: Posología, intolerancia y EA.

* se movilizan cantidades equivalentes de tejidos a plasma

Flebotomias terapéuticas

Remoción de sangre entera

450-500 ml sangre entera (250-1000 ml según tolerancia) semanal

Hb > 11 g/l o Hto > 30%

INDICACIONES y VENTAJAS

- Sobrecarga leve/moderada de hierro
 - Fácil acceso
 - Económico

EFFECTOS ADVERSOS

- Lipotimia, Síncope
- Astenia, cansancio, anemia
 - Sitio de punción

Eritroaféresis terapéutica

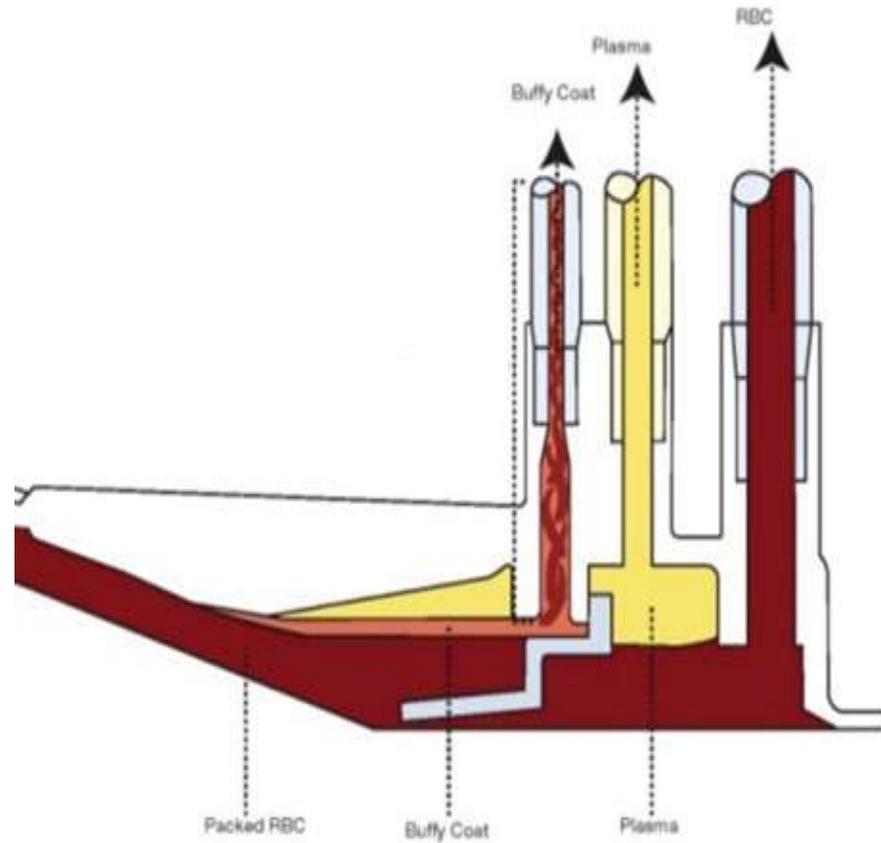
Realizado por un separador celular (duración 15-20 mins)

Separación selectiva de glóbulos rojos con devolución del resto de los componentes sanguíneos a la circulación

Posibilidad de compensación volémica con SS 0.9%:

- Pacientes sin comorbilidades hasta 500 ml de volumen extraído no es necesaria la reposición de volumen.
 - > 500ml: reposición de al menos un 30% del volumen extraído.
 - Pacientes con enfermedad cardíaca, reposición del 50-100%.
-
- **Es posible eliminar 1000-1200 ml de volumen globular por procedimiento, en comparación con los 200-250 ml de volumen globular por flebotomía**

Separación por centrifugación



Eventos adversos

- Poco frecuentes y leves
- **Procedimiento de aféresis:**
 - Hipocalcemia transitoria (parestesias peribucales, extremidades, calambres) según tasa de infusión de citrato
- **Hipovolemia transitoria:**
 - Hipotensión, taquicardia, etc
- **Depleción de hematíes:**
 - Fatiga post-extracción (48-72hs)

Eritroaféresis: indicaciones

Sobrecarga severa de hierro (rápido descenso y alivio sintomático)

Intolerancia/Falta de respuesta a Flebotomías

Anemia, trombocitopenia

Hipoalbuminemia, insuficiencia hepática, cirrosis

Insuficiencia cardíaca o intolerancia a cambios en volemia

Edad avanzada

Quelantes

Unen al Fe libre (NTBIs) y generan un balance negativo

	Deferoxamine (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox (DFX)
Chelator molecule: iron atom	1:1	3:1	2:1
Usual dose	25–40(–50) mg/kg	75–90 mg/kg	(10–)20–30 mg/kg
Administration	Subcutaneous, intravenous (8–12 hrs.), 5 days per week	Oral, b.i.d.–t.i.d.	Oral, once daily
Plasma half-life	20–30 minutes	3–4 hours	12–16 hours
Elimination	Renal and biliary	Renal (biliary)	Biliary excretion
Side effects	Local inflammatory reactions, visual and auditory disturbances, disturbance of bone growth, allergic reactions, pulmonary, renal, and neurological manifestations (rare, usually only at high doses)	Gastrointestinal manifestations, agranulocytosis/neutropenia, arthralgia, elevated liver enzymes	Gastrointestinal manifestations, skin exanthem, rise in serum creatinine level, visual and auditory disturbances (rare)

Objetivo terapéutico

Ferritina <50 µg/L optimo

No <25 µg/L por efecto rebote

Fase mantenimiento

50-100 µg/L

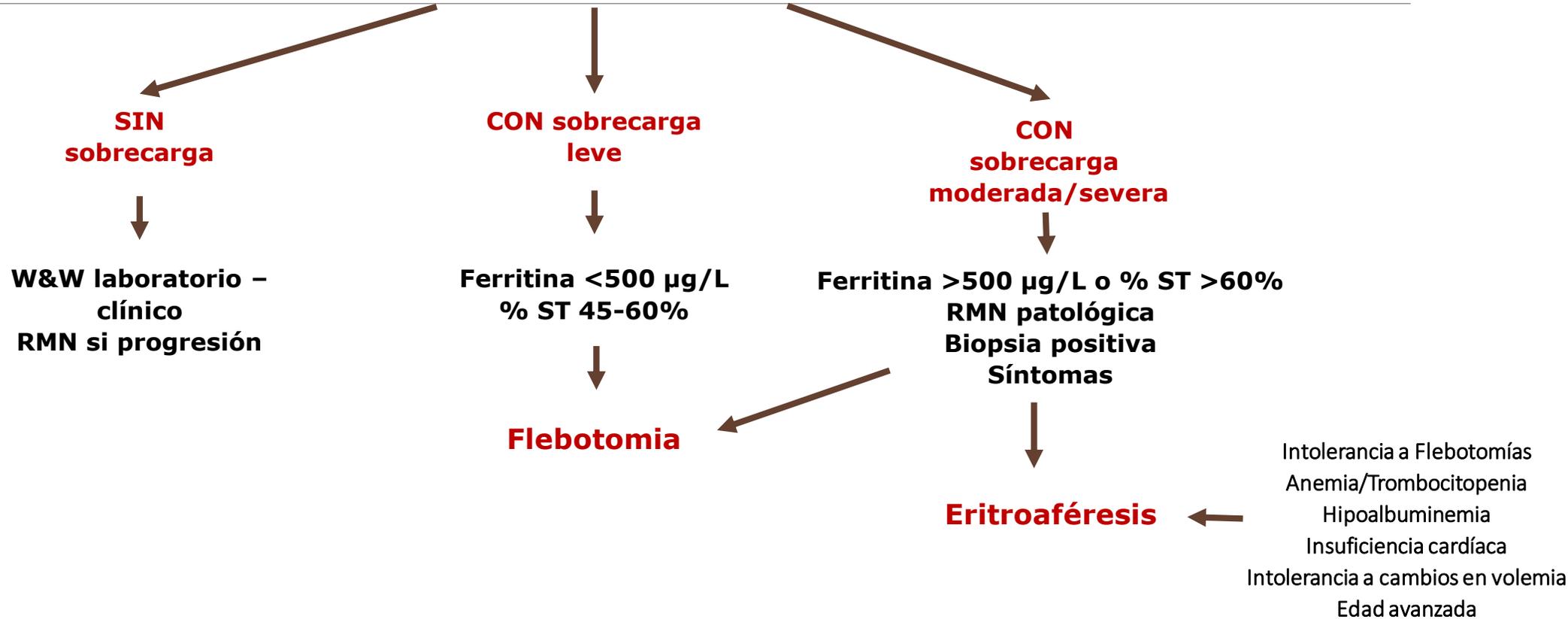
2-4 flebotomías/año o 1-2 EA/año

Controles cada 6 meses

% STransferrina

No es fidedigno ya que el descenso es lento y se normaliza lentamente

Algoritmo terapéutico



Muchas Gracias



bwannesson@fundaleu.org.ar