



MÁSTER DE FORMACIÓN PERMANENTE EN HEPATOLOGÍA

Asignatura 9: Oportunidades en hepatología

“Hemocromatosis y otros estados de sobrecarga de hierro”

Conrado Fernández Rodríguez

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Universidad Rey Juan Carlos

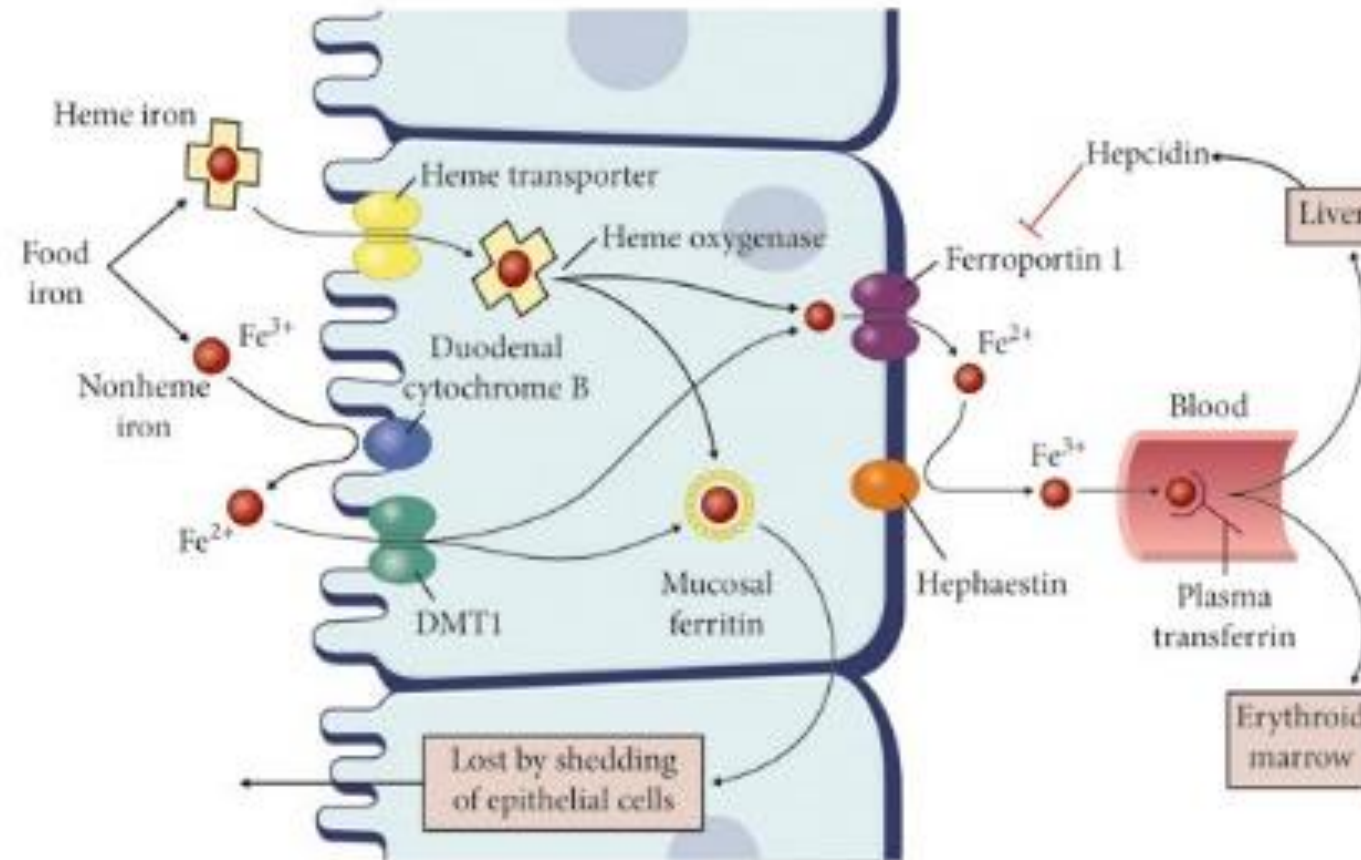
Índice

- Hemocromatosis
 - Hemocromatosis HFE (Tipo 1).
 - Hemocromatosis no HFE (Tipos 2,3 y 4).
- Sobrecarga de hierro en hepatopatías crónicas.
 - Síndrome de sobrecarga férrica dismetabólica.
 - Hepatopatía por uso de alcohol.
- Estados de sobrecarga de hierro en enfermedades hematológicas
 - Talasemias.
 - Síndromes mielodisplásicos.
 - Anemias sideroblásticas.

Protección, transporte y almacenamiento del hierro.

- Los organismos han desarrollado proteínas conservadas entre especies para proteger al organismo del hierro libre. La transferrina para el transporte de hierro, la ferritina para el almacenamiento, y la hemoglobina y mioglobina para los intercambios de O_2
- Reacción de Fenton: $Fe^{++} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+++} + \bullet OH + OH^-$

Absorción normal de hierro.



Milman N. Journal of Nutrition and Metabolism 2020

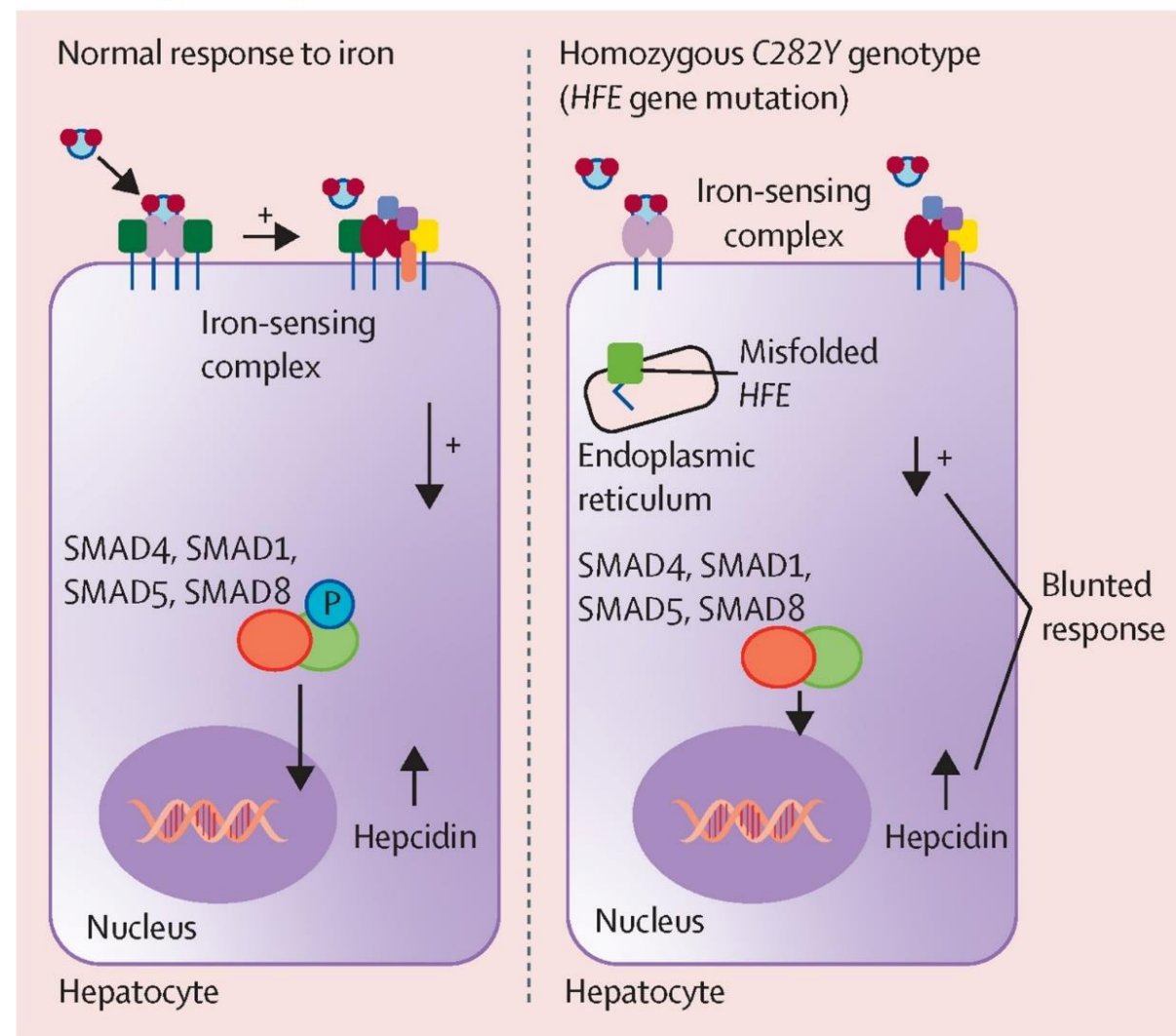
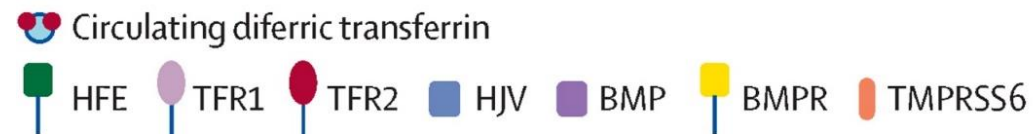
El hierro férrico (Fe^{3+}) se reduce a su forma ferrosa (Fe^{2+}) por el citocromo B del borde en cepillo duodenal y se transporta por el DMT1. Luego, la ferroportina transporta el hierro ferroso a través de la membrana basolateral de los enterocitos y pasa a la circulación unido a la transferrina.

Hemocromatosis tipo 1. Definición y Genética:

- Aumento de la absorción duodenal de Fe y de la liberación desde los macrófagos → Aumento del “pool” de hierro y de la SatTF.
- Acúmulo tisular de hierro en hígado → fibrosis, cirrosis, y hepatocarcinoma (CHC).
Frecuentes: DM, artropatía, astenia y melanodermia. La afectación fenotípica aumenta con la edad y sexo masculino.
- En formas severas o precoces, puede asociarse hipogonadismo hipogonadotrofo, hipotiroidismo y fallo cardíaco.
- Autosómica recesiva. Homozigosis de la variante, 845G → A; Cyst282Tyr en la proteína HFE (cromosoma 6). Es la mutación mas frecuente de HH en población de origen europeo.

Hemocromatosis. Patogenia:

A HFE mutation



TFR1: Receptor1 de la transferrina.

HFE: Proteína HFE TFR2 Receptor 2 de la transferrina

BMPRs: Receptor de proteínas morfogénicas óseas (HJV, BMPR1, and BMPR2).

HJV: Hemojuvelina

TMPRSS6 (Serina Proteasa transmembrane 6)

La activation de este complejo sensor → transcripción hepcidina ↑

La mutación C282Y resulta en plegadura errónea de la HFE, no alcanza la membrana e incapacita al complejo sensor para producir hepcidina en respuesta al Fe ↑

Adams PC, Jeffrey G, Ryan J.

Haemochromatosis. Lancet. 2023 27;401:1811-1821

Fisiopatología Sobrecarga férrica

Para Tipos 1, 2 y 3 HC → Deficit de Hepcidina

1 Mutaciones HFE o no-HFE disminuye la síntesis hepática de hepcidina

2 Deficit de Hepcidina facilita la absorción de Fe duodenal.

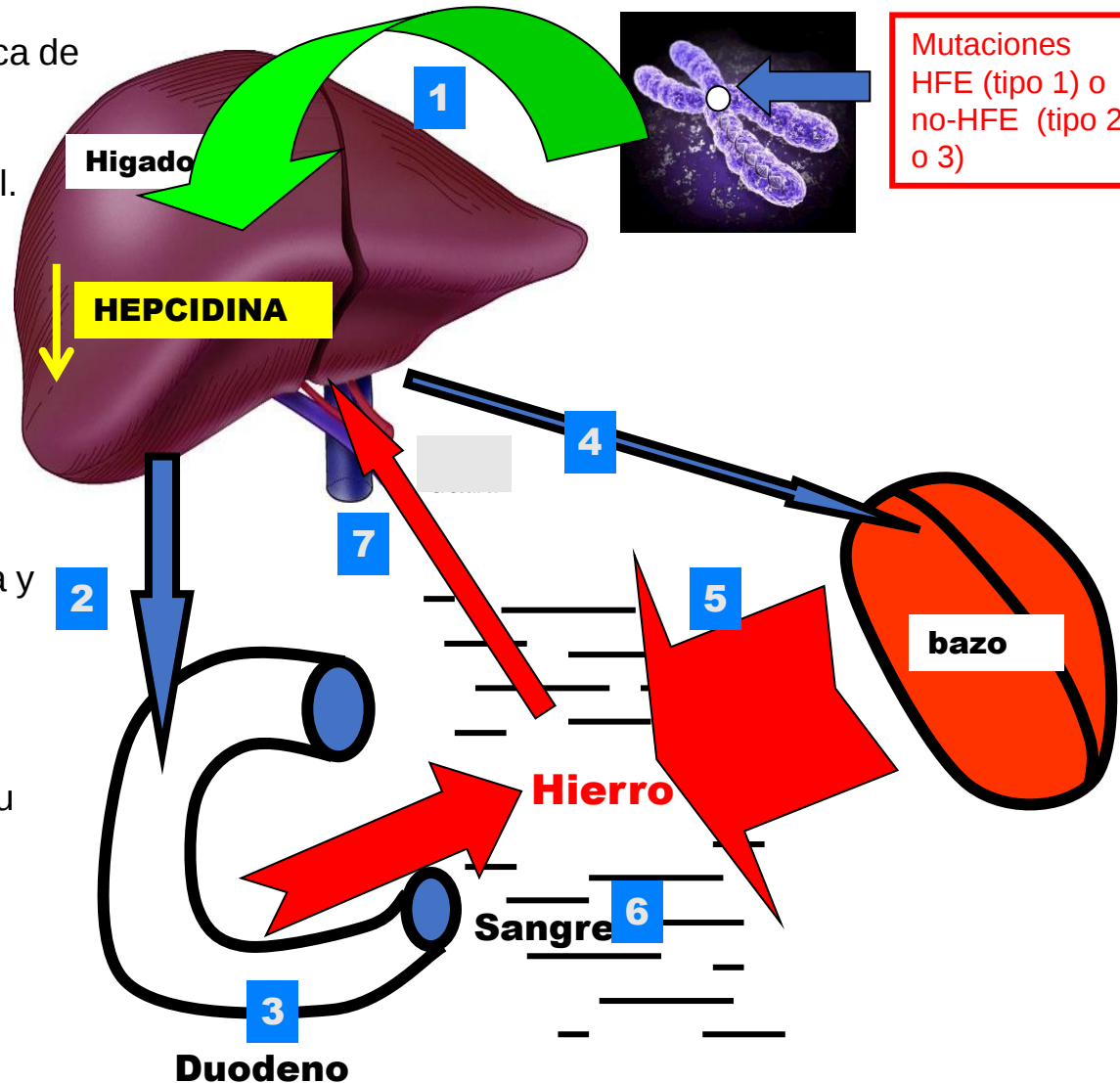
3 Aumenta la absorción de hierro duodenal

4 Deficit de hepcidina repercute en el bazo

5 En consecuencia, el hierro esplénico se libera al plasma y aumenta

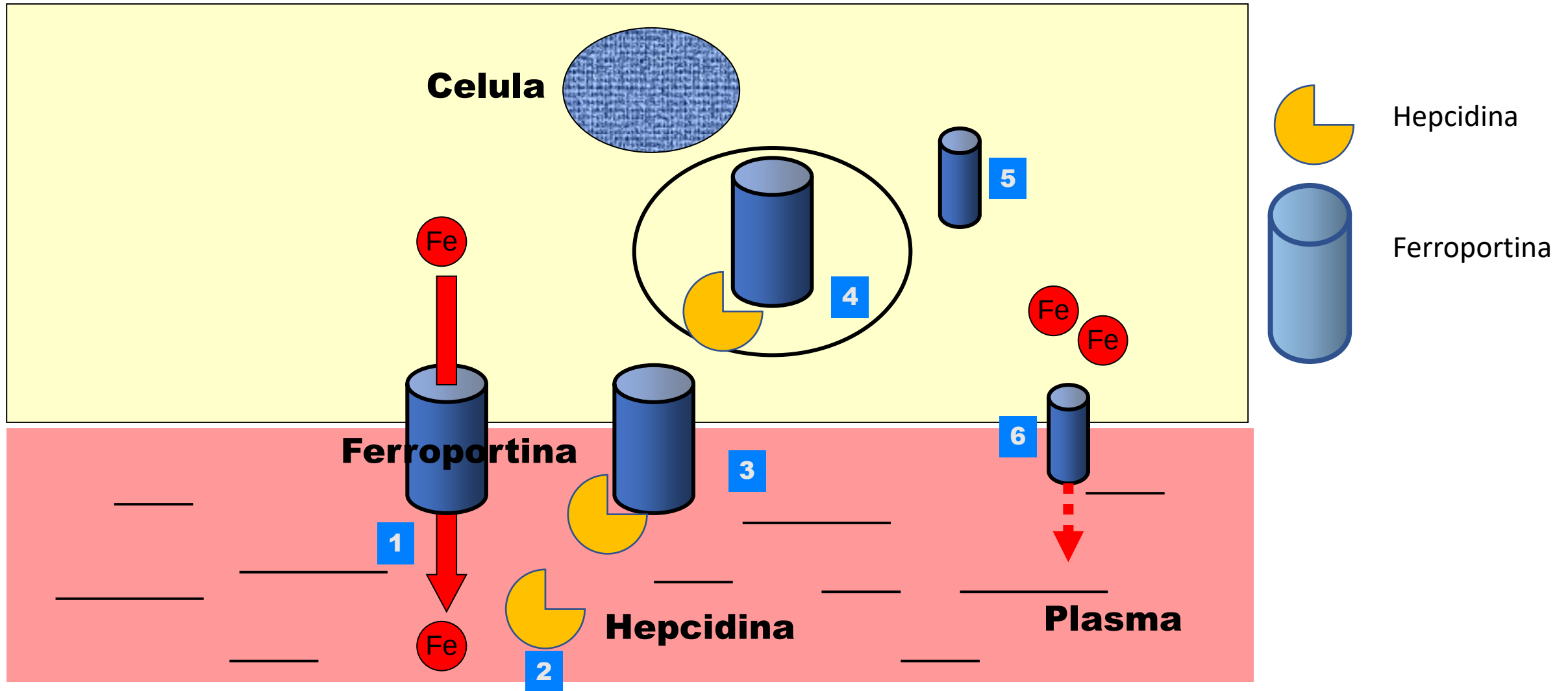
6 Consecuencia de 3 y 5: Aumenta la sideremia.

7 El aumento del hierro plasmático (especialmente bajo su forma no unida a transferrina) produce depósito parenquimatosos de hierro (entre otras dianas)



Fisiopatología

Interacción Hepcidina-Ferroportina.



1 Ferroportina = proteína exportadora.

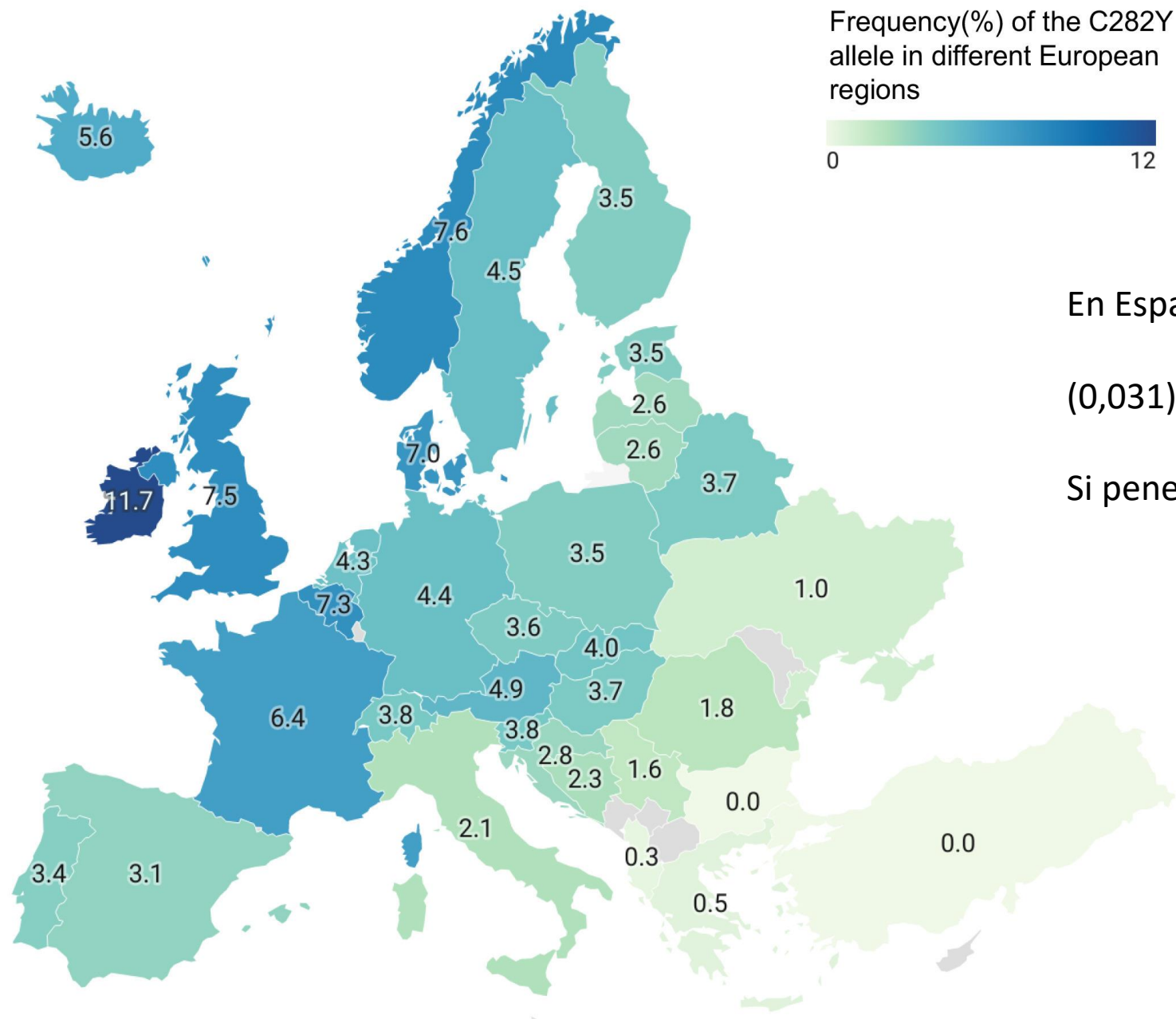
2 Hepcidina circulante

3 Hepcidina se liga a la ferroportina

4 Internalización, después se degrada la ferroportina

5 Ferroportina degradada

6 Disminuye liberación de hierro por disminución de ferroportina



En España:

$$(0,031)^2=0,000961$$

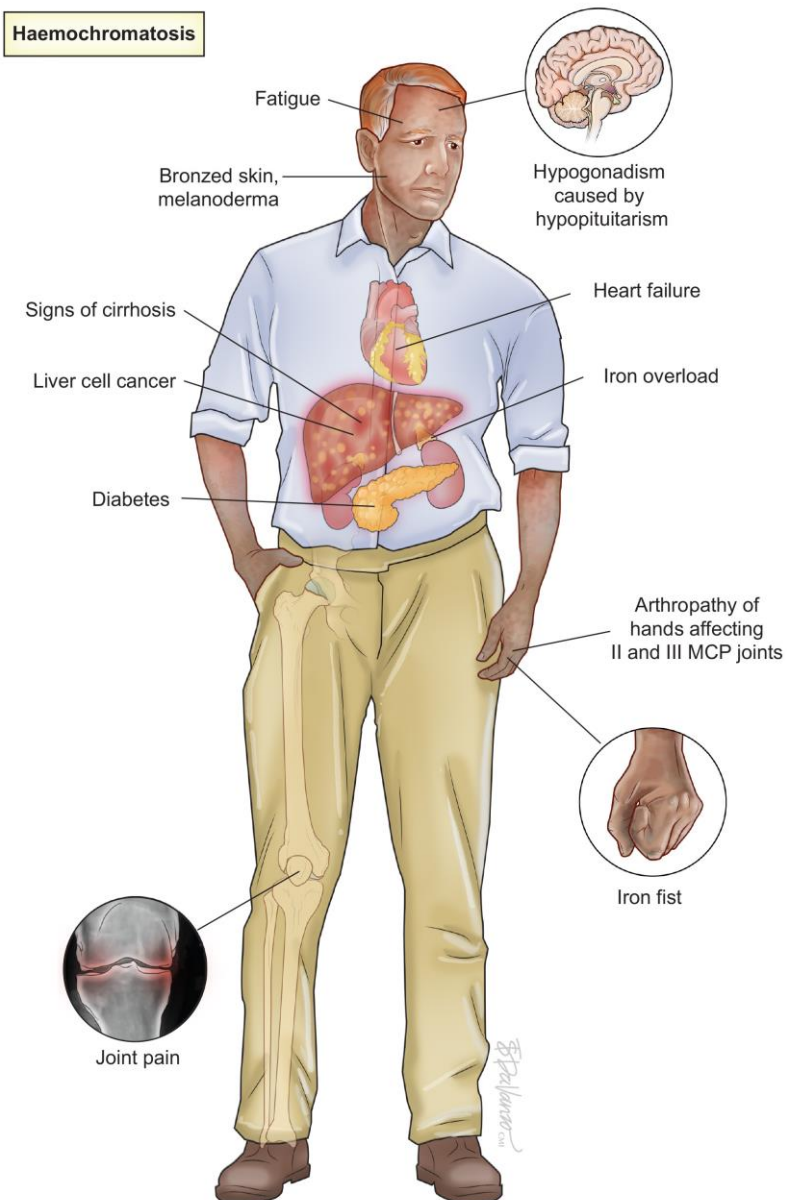
Si penetrancia del 100%~ 46000 individuos

Hemocromatosis, Diagnóstico, evaluación de la fibrosis y vigilancia del CHC.

- Persistencia de **satTF > 45% y ferritina > 200 µg/L (mujer) o > 300 µg/L (hombre)**, o **AF de 1er grado**: Realizar test genético de HH (C282Y).
- La heterozigosis C282Y/H63D → hiperferritinemia leve-moderada, sin sobrecarga férrica significativa ni “fenotipo de hemocromatosis”. La genotipificación H63D + C282Y **depende de su presentación fenotípica**. Investigar otras posibles causas de sobrecarga de hierro en estos pacientes (ETOH y SM). La flebotomía puede valorarse para los casos con sobrecarga confirmada (por RMN o BH)*
- En pacientes con diagnóstico claro de cirrosis, no se recomienda la BH. Puede realizarse, para evaluar la fibrosis si la **ferritina > 1.000 µg/L o hipertransaminasemia**. No se recomienda para el diagnóstico de sobrecarga de hierro hepático. Si cirrosis seguimiento semestral con eco±AFP.
- En el Dco, todos los pacientes se deben evaluar no invasivamente para detectar fibrosis hepática para guiar el tratamiento y seguimiento. La ET puede descartar fibrosis avanzada si $\leq 6,4$ kPa.
- El valor del FIB-4 para evaluar fibrosis es limitado. **El riesgo de cirrosis es muy bajo si no hay hepatomegalia ó hipertransaminasemia y la ferritina < 1000 µg/L**

*CIH por RMN: Corte 2 o 3 mg/g peso seco (Viveiros A et al. Hepatology 74:2424-2435; Taher AT et al. Br J Haematol. 2015;168:284-90).

Otras actuaciones clínicas relevantes en la HC.



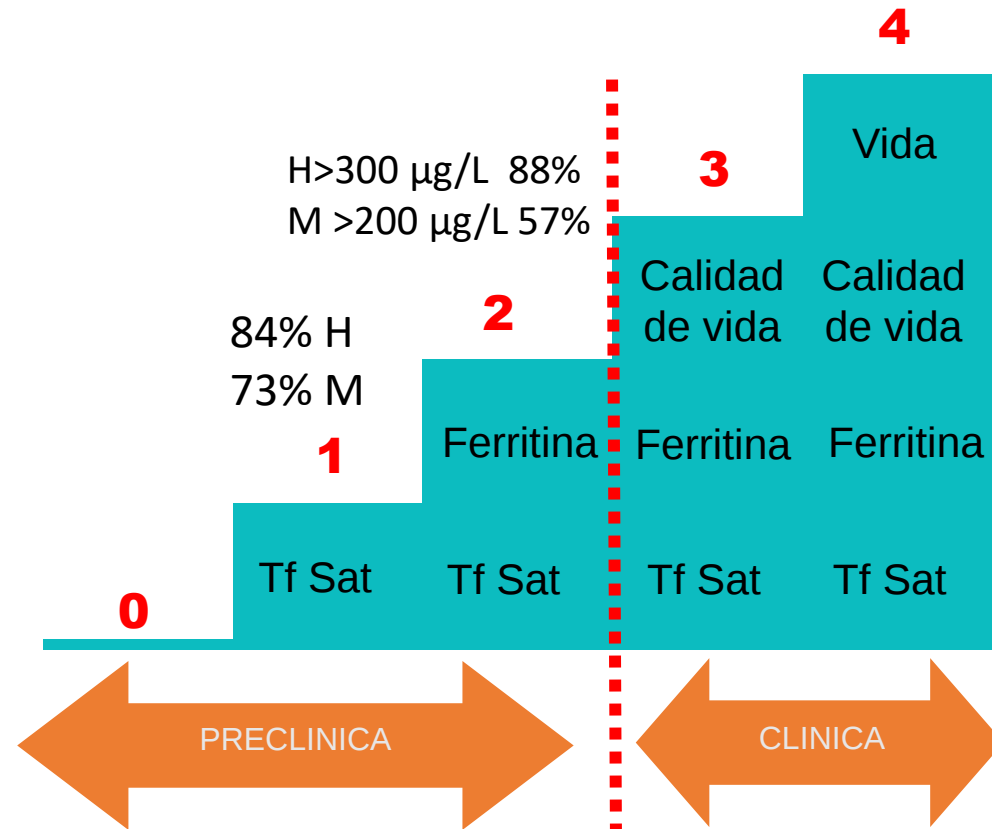
- Cuantificación (RMN) si satTF elevada en no homocigotos para C282Y ó si sobrecarga férrica severa*
- Evaluar ECG (Arritmias) y ecocardio (Disfunción cardiaca), si positivo, cuantificar hierro con RMN cardiaca.
- Dd:
 - Hepatopatía por alcohol o disfunción metabólica.
 - Anemia con sobrecarga férrica como las del SM, anemia sideroblástica o la β -talasemia intermedia y trastornos raros.

*CIH por RMN: Corte 2-3 mg/g (Viveiros A et al. Hepatology 74:2424-2435)

¿Cuál es la mejor aproximación en el manejo de pacientes heterocigotos compuestos (H63D/C282Y) y homocigotos H63D?

- a) La flebotomía está recomendada si genotipo H63D/C282Y o H63D homocigotos, incluso antes del desarrollo de enfermedades hepáticas concomitantes.
- b) Los heterocigotos compuestos (H63D/C282Y) y los homocigotos H63D requieren flebotomías por tener riesgo elevado de desarrollar enfermedad hepática significativa.
- c) La decisión de realizar flebotomías en pacientes heterocigotos compuestos (H63D/C282Y) y homocigotos H63D debe individualizarse basándose en la expresión fenotípica.
- d) El manejo de heterocigotos compuestos (H63D/C282Y) y homocigotos H63D debe centrarse exclusivamente en la intervención en factores de riesgo modificables, como la restricción de alcohol y el control de la diabetes, sin valoración de flebotomía.

Epidemiología—*Penetrancia Incompleta para HC-HFE. Variabilidad fenotipica (Escala 5)*



Seguimiento a 12 años (n=203) homocigotos C282Y de 40 - 69 a. La penetrancia de enfermedad fue de 28% (95% CI 18-40%) en hombres y 1,2% (95% CI 0.03-6.5%) en mujeres.

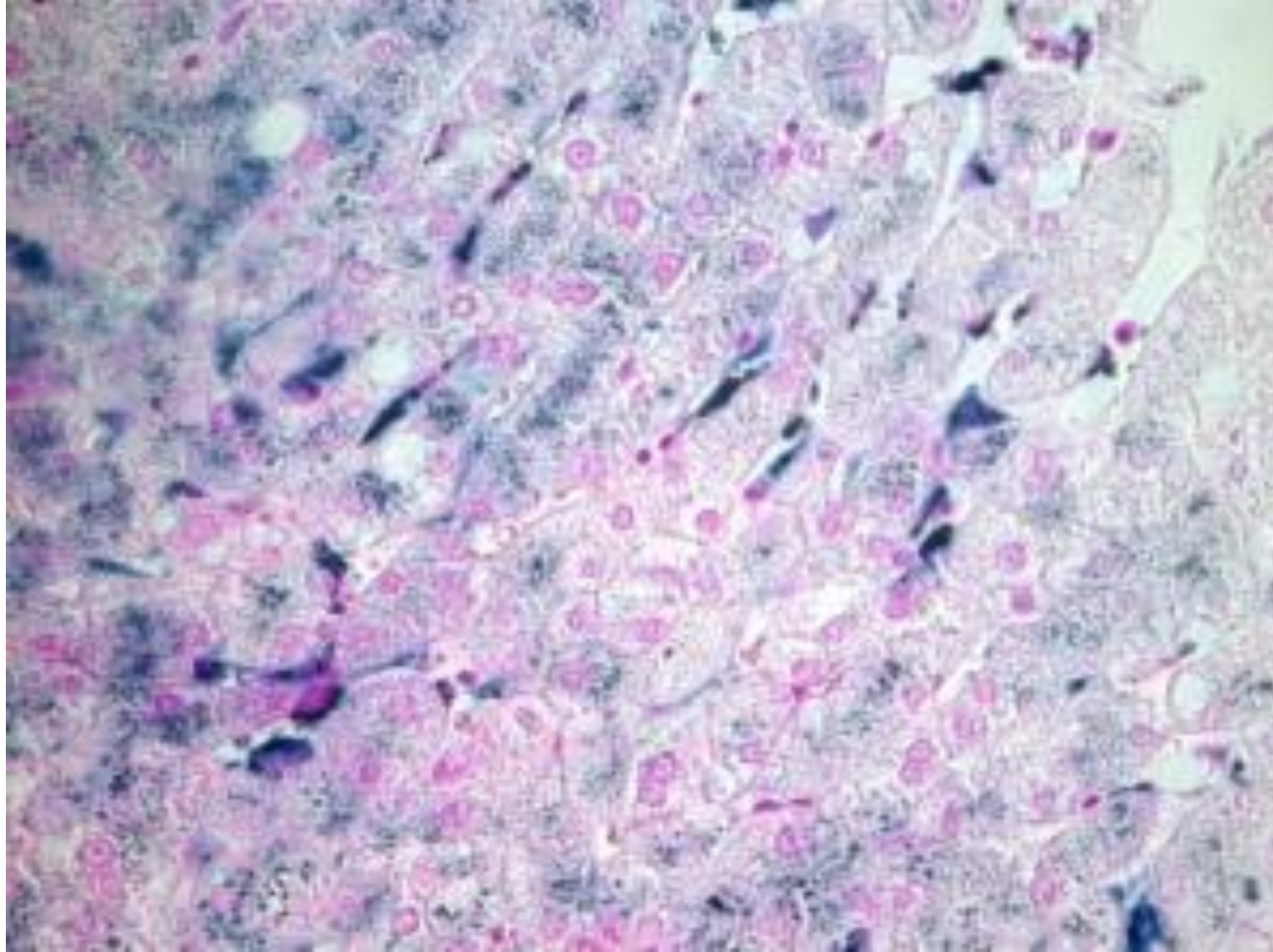
~ 6.400 pacientes con hemocromatosis en España.

Hemocromatosis hereditaria no vinculada a la mutación HFE ~10%.

Tipo de HH	Gen	Proteína	Locus	Herencia	Tratamiento
HH juvenil - 2A - 2B	HJV (4 exones) HAMP (3 Exones)	Hemojuvelina Hepcidina	1q21 19q13	Autosómica recesiva Autosómica recesiva	Flebotomías intensivas. Si ICC quelantes IV o combinados con flebotomías
HH tipo 3	TfR2 (18 Exones)	Receptor 2 de la transferrina	7q22	Autosómica recesiva	Igual que la HH HFE
HH tipo 4A (Enf. de Ferroportina)*	SLC40A1 (FPN1) (8 exones) (Ganancia de función)	Ferroportina 1	2q32	Autosómica dominante	Pueden no tolerar las flebotomías, con riesgo de desarrollo de anemia.
HH tipo 4B (Enf. de Ferroportina)	FPN1 (8 exones) (Sin ganancia de función, sobrecarga macrofagica)	Ferroportina 1	2q32	Autosómica dominante	Resistencia a la hepcidina. Buen pronóstico con la terapia precoz antes del desarrollo de complicaciones viscerales.
Aceruloplasminemia	CP (21 exones)	Ceruloplasmina	3q24.q25	Autosómica recesiva	Quelantes orales e IV (deferiprona o deferasirox), se asocian a mejoría de la diabetes y síntomas neurológicos.

* Persona <40 años, Ferritina >1000 ng/mL, sobrecarga hepática >100µM/g (5,6 mg/g) sin DM ni HTA: Alta probabilidad de tener enfermedad de ferroportina.

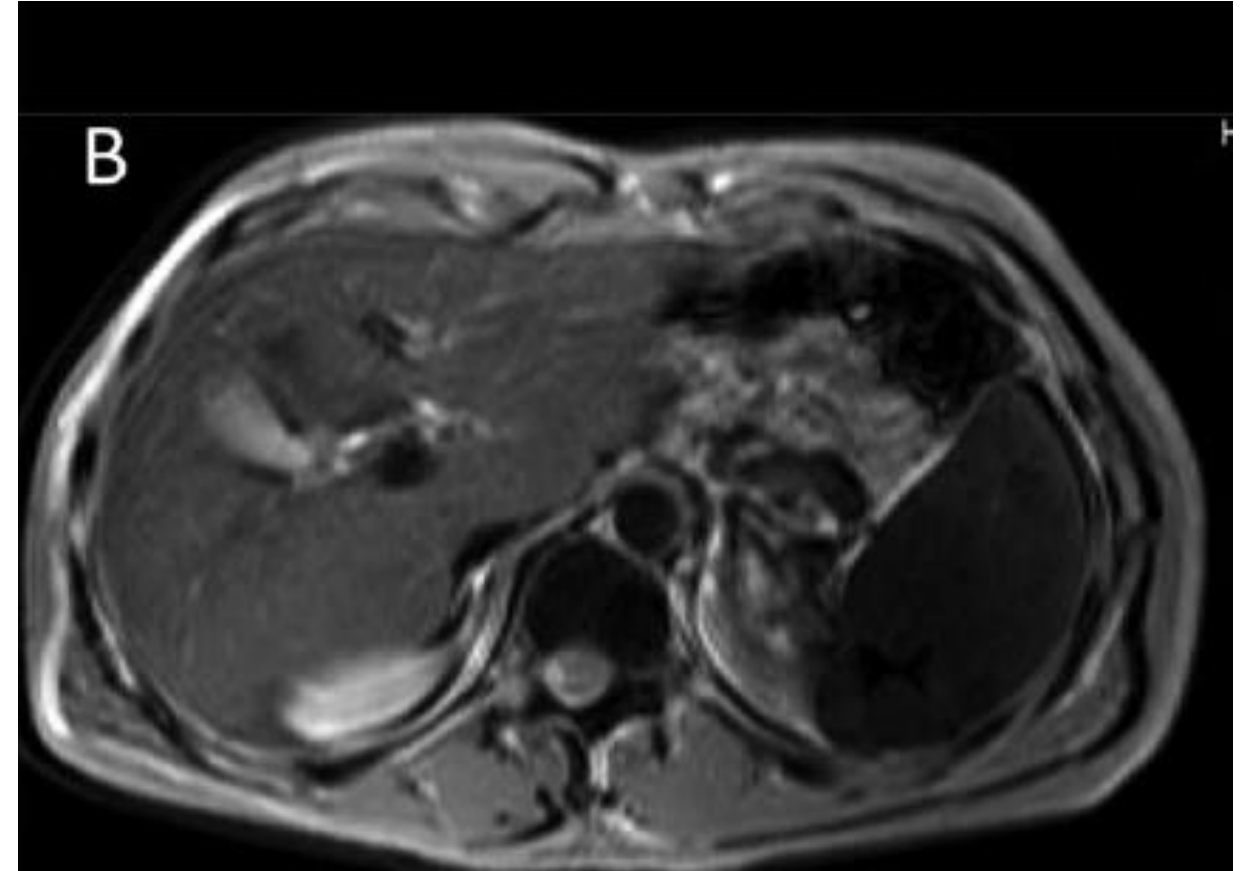
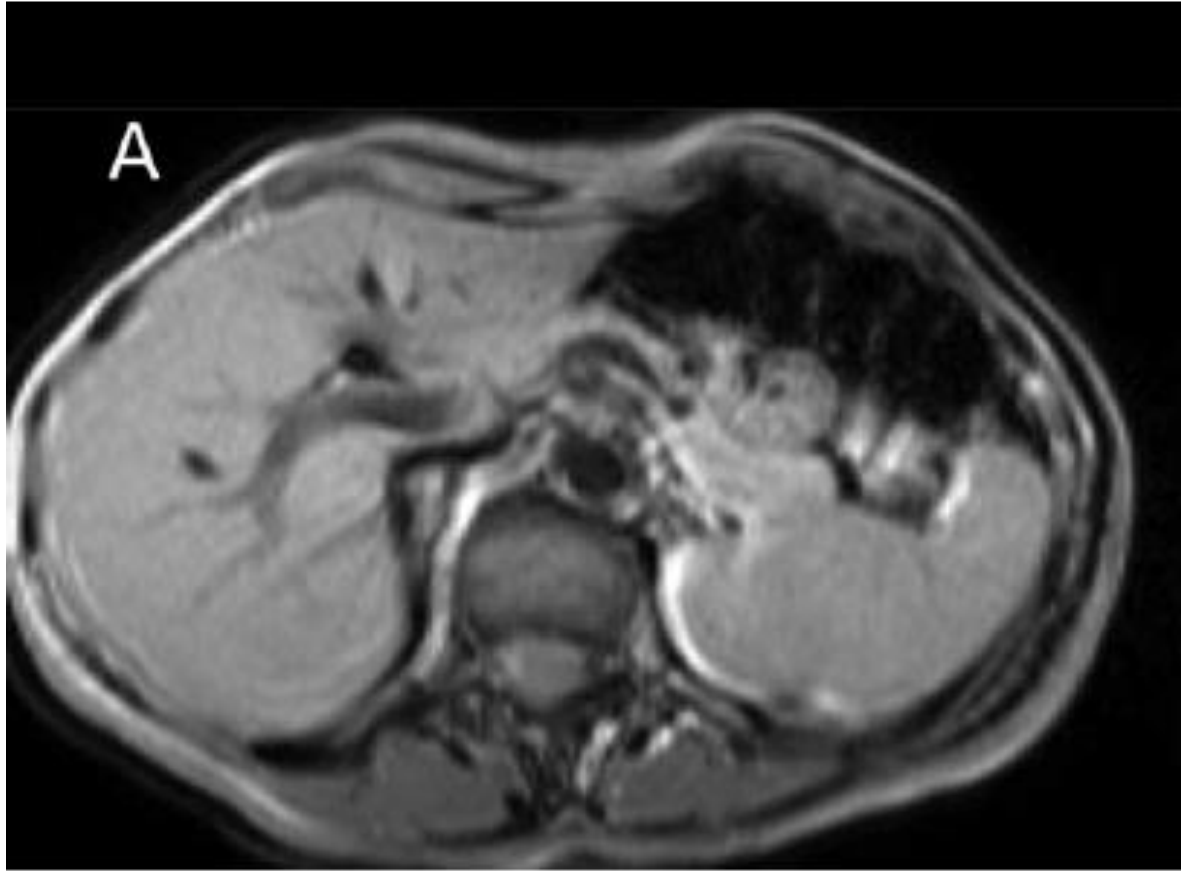
La enfermedad de la Ferroportina.



Clinical Liver Disease

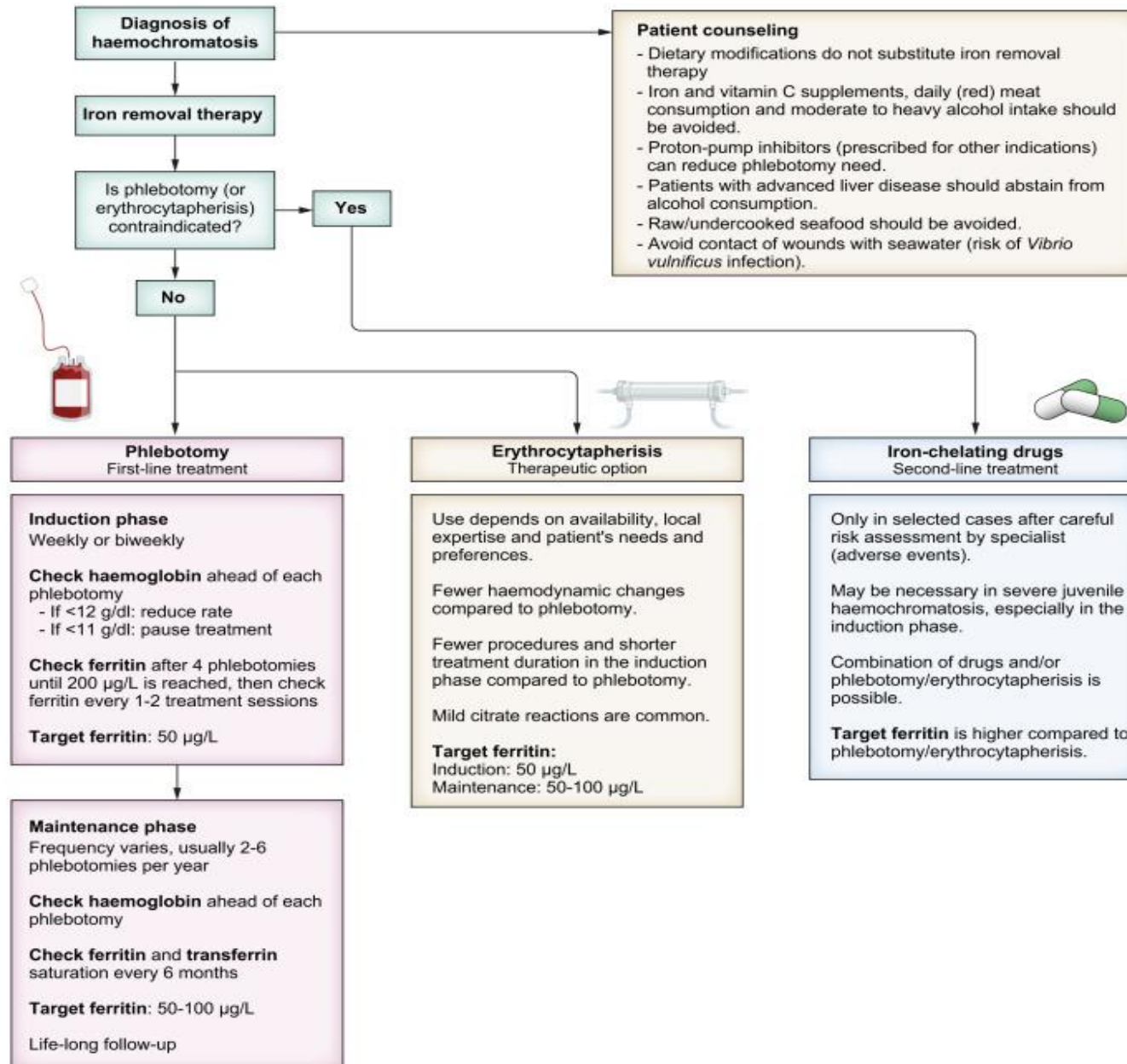
[Volume 3, Issue 5](#), pages 98-100, 27 MAY 2014 DOI: 10.1002/cld.340

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.340/full#clد340-fig-0001>

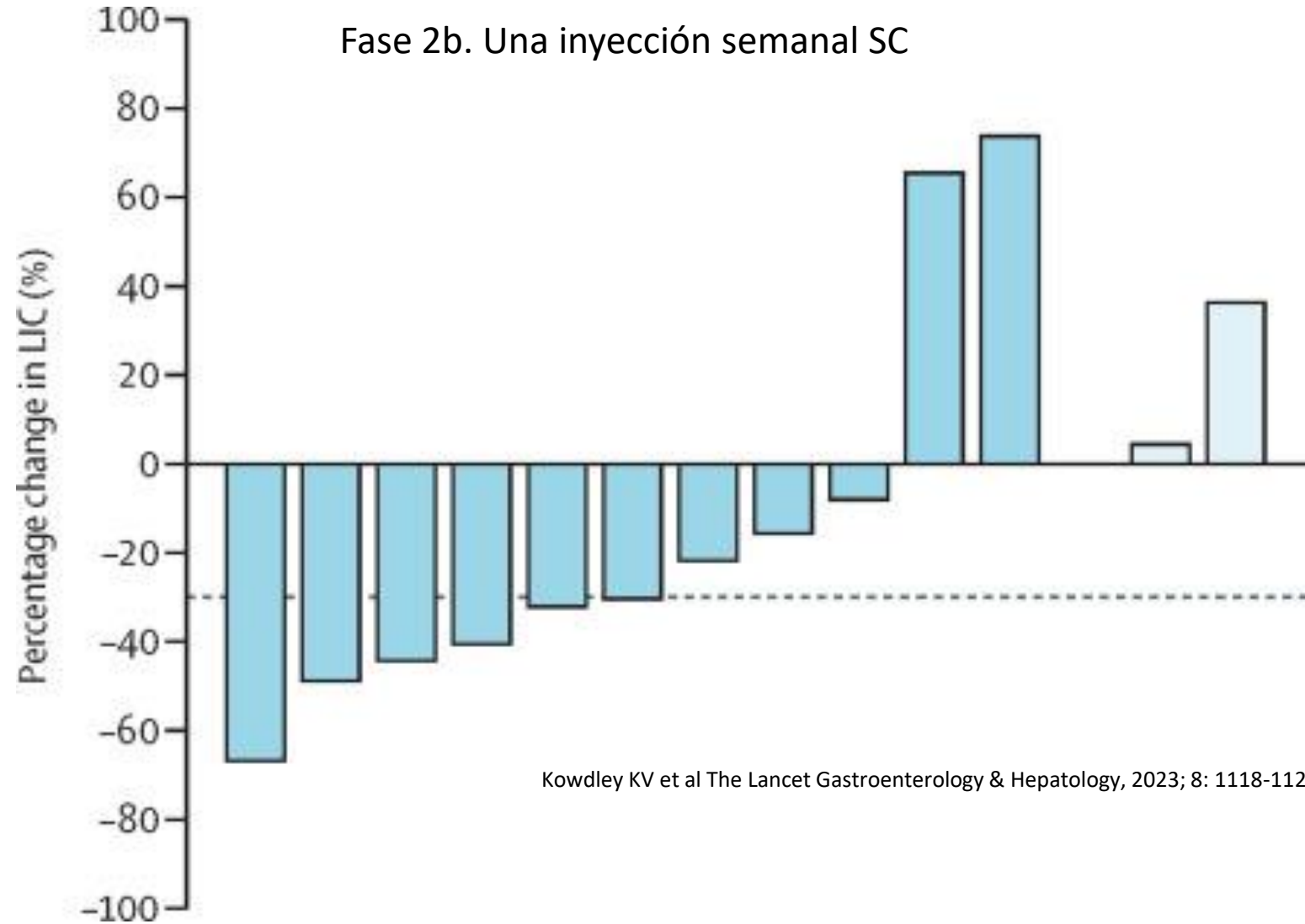


RMN en paciente sano (A) y en un paciente con enfermedad de ferroportina (B). La secuencia T2 para detectar acumulo de Fe, muestra un acumulo moderado en el hígado del paciente e intenso en el bazo y medula ósea debido a la retención macrofágica de Fe.

Tratamiento.



Rusfertide: Péptido hepcidin-mimético.



En el manejo de la hemocromatosis hereditaria (HH) asociada al gen HFE, ¿cuál es el enfoque terapéutico estándar y el rango objetivo de ferritina sérica (SF) para la terapia de mantenimiento?

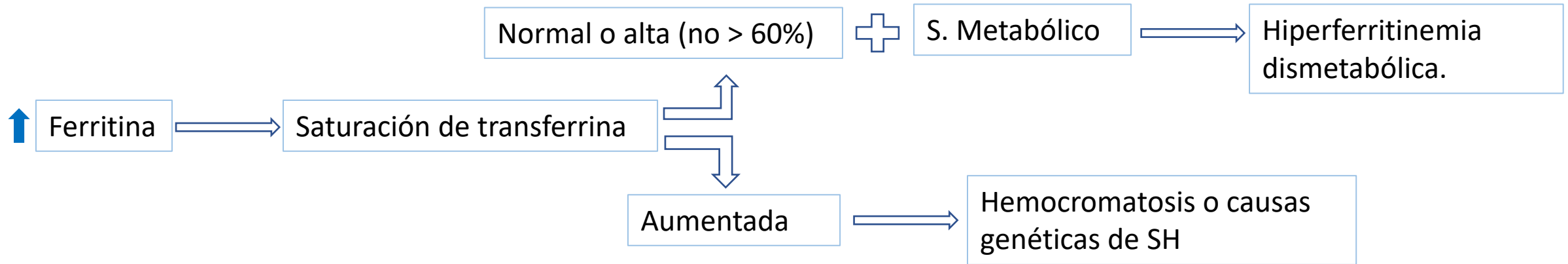
- a. Terapia de quelación de hierro continuada con un rango objetivo de ferritina inferior a 100 µg/L.
- b. Una vez alcanzada la ferritina ≤ 50 µg/L, continuar mantenimiento mediante flebotomías con un rango de SF entre 50 µg/L y 100 µg/L.
- c. Terapia combinada con dieta pobre en hierro.
- d. Administración intermitente de flebotomías con un objetivo de mantener la ferritina normal para evitar la anemia.

Sobrecarga de hierro en Hepatopatías crónicas.

Síndrome de sobrecarga férrica dismetabólica

- Hasta 1/3 de pacientes con EHMmet: SM, hiperferritinemia y satTF normal o baja y niveles normales de hierro sérico.
- En la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ETOH), el metabolismo del etanol disminuye la transcripción ARNm de la hepcidina secundario al estrés oxidativo y aumenta la expresión de DMT1 y ferroportina, lo que conduce a un aumento de la sideremia y SH.
- La ferritina sérica puede estar elevada en > 60% de los pacientes con hepatopatía por ETOH, y se ha observado hierro en el parénquima hepático y en el SRE en el 52% de los pacientes.

Hiperferritinemia dismetabólica.



Criterios diagnósticos:

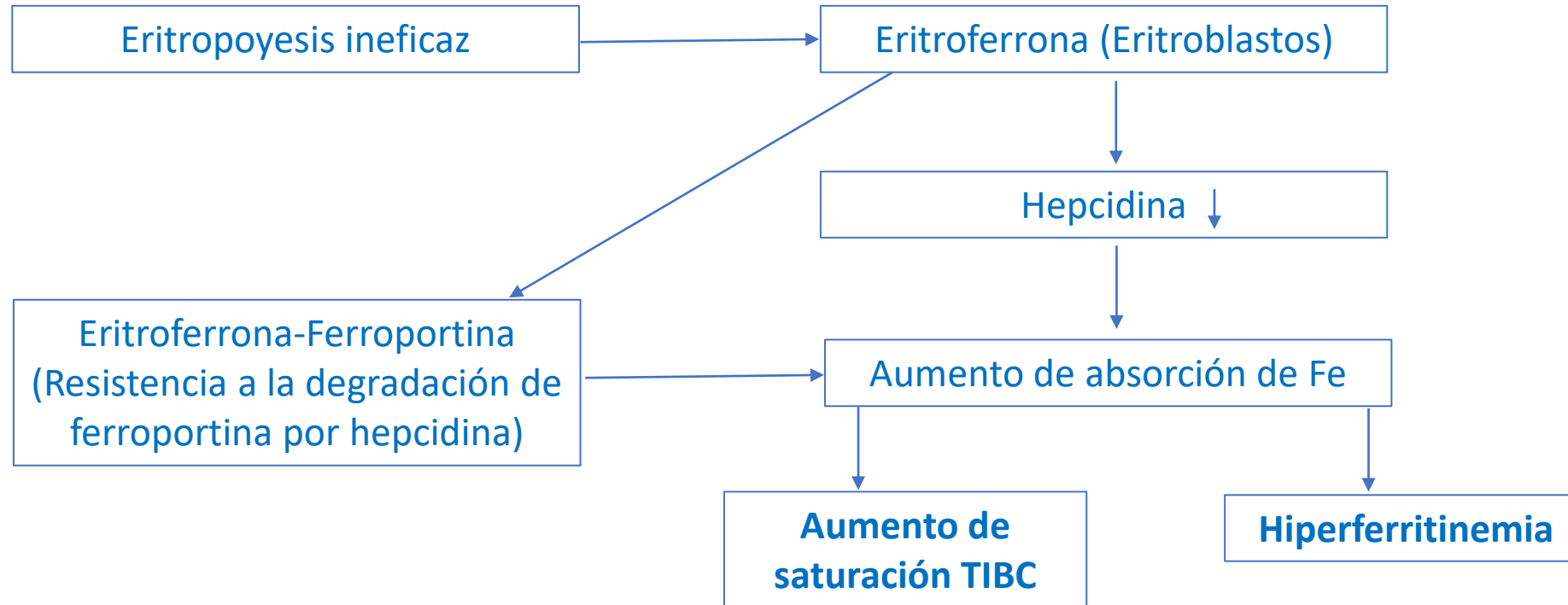
- Hiperferritinemia > 200 µg/L mujeres, >300 µg/L hombres
- Ausencia de otras causas de hiperferritinemia (Alcohol, HH...)
- Esteatosis hepática por imagen o histología (no necesaria BH)
- Obesidad o en ausencia de obesidad, dos criterios de SM.

Causas hematológicas de sobrecarga de hierro. Talasemias.

- Las talasemias se originan por mutaciones en los genes de la globina- α o β . Los fenotipos de talasemia β incluyen la β talasemia menor, intermedia y mayor.
- Causa más frecuente de SH secundaria. Después (también frecuentes) los síndromes mielodisplásicos (SMD) y las anemias sideroblásticas (AS).
- Las talasemias pueden ser dependientes de transfusión (TD) o no (NTD). Los pacientes con TD tienen mayor riesgo de siderosis cardíaca, hepática y endocrina. Los pacientes con NTD tienen más afectación hepática.
- La SH en la talasemia es secundaria tanto a transfusiones como a EI.
- La incidencia de CHC es ahora mayor en pacientes con talasemia debido a la mayor esperanza de vida con terapia efectiva de quelación.

Mecanismo de sobrecarga férrica en la eritropoyesis ineficaz

- β -Talasemia intermedia
- Síndromes mielodisplásicos
- Anemia sideroblástica



Causas hematológicas de sobrecarga de hierro. SMD.

- La SH en el SMD puede ser por transfusiones [CH] repetidas o por EI.
- Los pacientes con SMD que presentan anemia sin otras citopenias, blastos o anomalías citogenéticas se clasifican como de bajo riesgo.
- La terapia primaria para SMD de bajo riesgo es la transfusión de [CH] , aproximadamente 1/3 son TD.
- La terapia quelante está indicada **si Ferritina >1000 µg/L o la CIH es de 7 mg/g** de PS en el SMD-TD.
- La mortalidad es por complicaciones cardíacas (ICC), arritmias e IM en SMD y talasemia, pero también hay manifestaciones hepáticas y endocrinas. La SH hepática ocurre antes de la siderosis cardíaca.
- La ferritina normal con SatT <45% excluye SH con un VPN del 97%.
- La cuantificación de la SH hepática es con MRI T2* por su menor invasividad.

Causas de hiperferritinemia	Exámenes clínicos y analíticos
Con sobrecarga de hierro	
Síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica (La mas frecuente)	Perímetro abdominal, presión arterial, glucemia, triglicéridos, HDL
Síndromes mielodisplásicos	Hemograma (anemia, macrocitosis); BMO incluso en casos de anemia moderada en ausencia de otra causa de sobrecarga de hierro
Enfermedad de la ferroportina	Análisis del gen si se confirma la sobrecarga de hierro sin otra causa aparente
Déficit de ceruloplasmina	Medición de la ceruloplasminemia si el contexto clínico o familiar lo sugiere
Sin sobrecarga de hierro	
Síndrome inflamatorio	Proteína C reactiva (PCR)
Hemólisis	Hemograma con reticulocitos; haptoglobina (debido a la posibilidad de hemólisis hereditarias sin anemia: microesferocitosis, etc.)
Hepatitis	Transaminasas séricas
Hipertiroidismo	TSH
Alcohol	Anamnesis, signos de cirrosis, biomarcadores de alcohol.
Miositis	Creatinina fosfoquinasa (CPK)
Mutación de la L-ferritina	Cataratas, medición de la carga hepática de hierro con RMN con resultados normales
Enfermedad de Gaucher	Esplenomegalia, recuento sanguíneo completo (trombocitopenia), electroforesis de proteínas séricas
Enfermedad de Still, síndrome de activación macrofágica (SAM)	Contexto clínico y biológico agudo

Terapia quelante del Hierro en síndromes de sobrecarga secundarias

1. Estos pacientes son intolerantes a las flebotomias y se debe iniciar terapia quelante si:
 - a) Transfusiones de 120 cc de [CH] /kg. Comúnmente, la terapia con quelantes se inicia después de 2-3 años de transfusiones regulares de [CH].
 - b) 10 transfusiones de [CH], o ferritina $\geq 1000 \mu\text{g/L}$
 - c) Fe intrahepático es $> 7 \text{ mg/gramo de TH seco}$

En el contexto de la sobrecarga de hierro secundaria (IO), particularmente en pacientes con síndromes hematológicos transfusión-dependientes, ¿cuál es la terapia primaria recomendada y cuándo debe iniciarse?

- a. La quelación de hierro debe iniciarse en pacientes con transfusiones recibidas de más de 120 cc de CH por kg, después de 2-3 años de transfusiones regulares de CH, más de 10 transfusiones de CH, o ferritina sérica $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ o CIH mediante RMN $\geq 7 \text{ mg Fe/g}$.
- b. La flebotomía es el tratamiento de elección en los casos de IO secundaria, independientemente de la presencia de anemia o el número de transfusiones de PRBC recibidas.
- c. . La terapia génica es el enfoque de primera línea para pacientes con IO secundaria y anemias crónicas transfusión- dependientes, particularmente con SF $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ o LIC de 7 mg/g PS.
- d. Se debe iniciar la quelación solo en los dependientes de transfusión.

Fármaco	Deferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Ruta de administración	Subcutánea o IV	Tableta oral o suspensión	Tableta oral o suspensión
Dosis	20-40 mg/Kg/día durante un período de 8 a 24 horas, 5 días a la semana.	75-100 mg/Kg/día en tres dosis	20 mg/Kg/día hasta 40 mg/Kg/día
Vida media	20–30 minutos	3–4 horas	8–16 horas
Excreción	Fecal/Urinaria	Urinaria	Fecal
EEAA	• Reacciones cutáneas locales • Reacciones alérgicas • Retraso de crecimiento • Auditorios: Acufenos, hipoacusia... • Oftalmológicos • Pulmonares y neurológicos (Dosis altas)	• GI • Agranulocitopenia/Neutropenia (Recomendado hemograma semanal) • Artralgias • Hipertransaminasemia	• GI • Exantema • Aumento no significativo de creatinina en 1/3 • Proteinuria • Hipertransaminasemia (Raramente FHF. Analítica cada 2 semanas el 1er mes y después mensual) • Auditorios • Oftalmológicos

Señale la opción falsa con respecto a las causas más comunes de hiperferritinemia:

- a. Procesos inflamatorios crónicos.
- b. Asociación con EHM_{et} (MAFLD).
- c. Consumo perjudicial de alcohol.
- d. Hemocromatosis HFE.

Puntos clave:

1. Las flebotomías o eritrocitoaféresis son el tto de elección para la HH asociada al gen HFE y en algunas formas de hemocromatosis no HFE, mucho menos comunes.
2. Objetivo disminuir ferritina sérica ≤ 50 ng/mL y en la fase de mantenimiento 50-100 ng/mL
3. El diagnóstico etiológico de hiperferritinemia es generalmente simple mediante examen clínico y análisis básicos.
4. La hepatosiderosis dismetabólica es la forma más común de sobrecarga de hierro, se debe tratar el síndrome metabólico.
5. El uso de quelantes, se reserva para sobrecargas de hierro con anemia, como las talasemias transfusionales, las anemias diseritropoyéticas y los síndromes mielodisplásicos.

A stylized graphic of a liver, composed of numerous small triangles in various shades of red and pink, creating a mosaic effect. It is positioned in the upper left quadrant of the image.

MÁSTER DE FORMACIÓN PERMANENTE EN HEPATOLOGÍA

The background features several abstract red and pink shapes. On the left, there is a solid red shape and a thin grey curved line. On the right, there is a large, light pink curved shape and a thin red curved line.