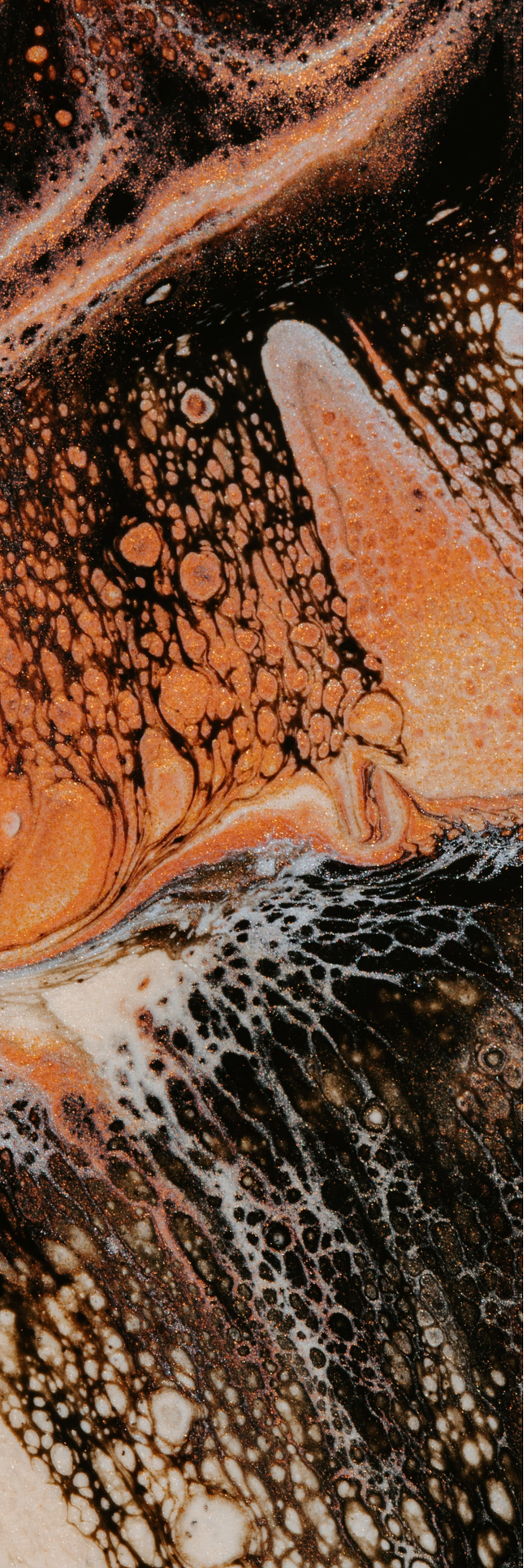


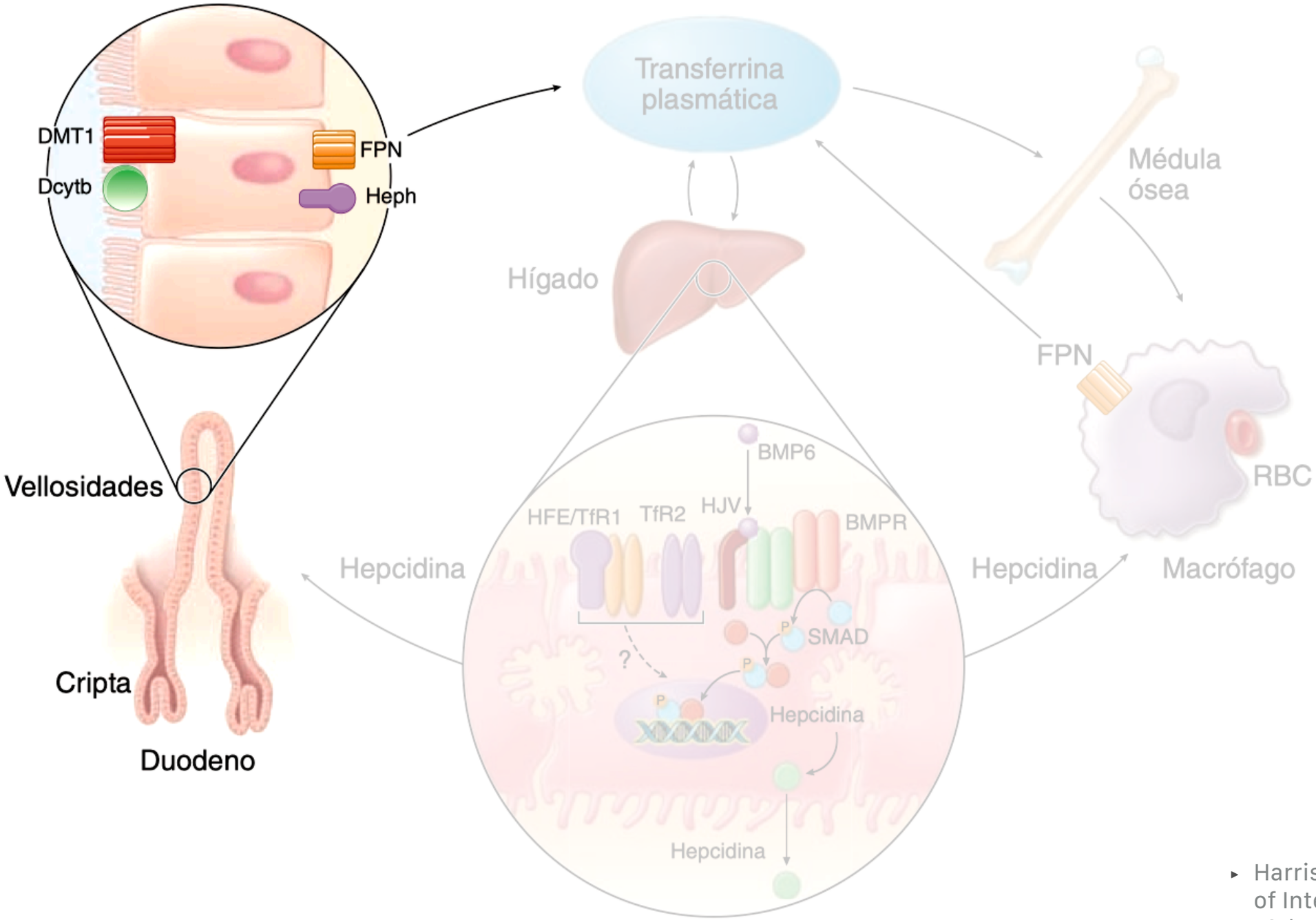
Top 10 en Hemocromatosis

SESIÓN TOP 10
MARTES 16 DE JUNIO DE 2020

SESIÓN CLÍNICA
Servicio de Medicina Interna
Consorcio Hospital General Universitario Valencia

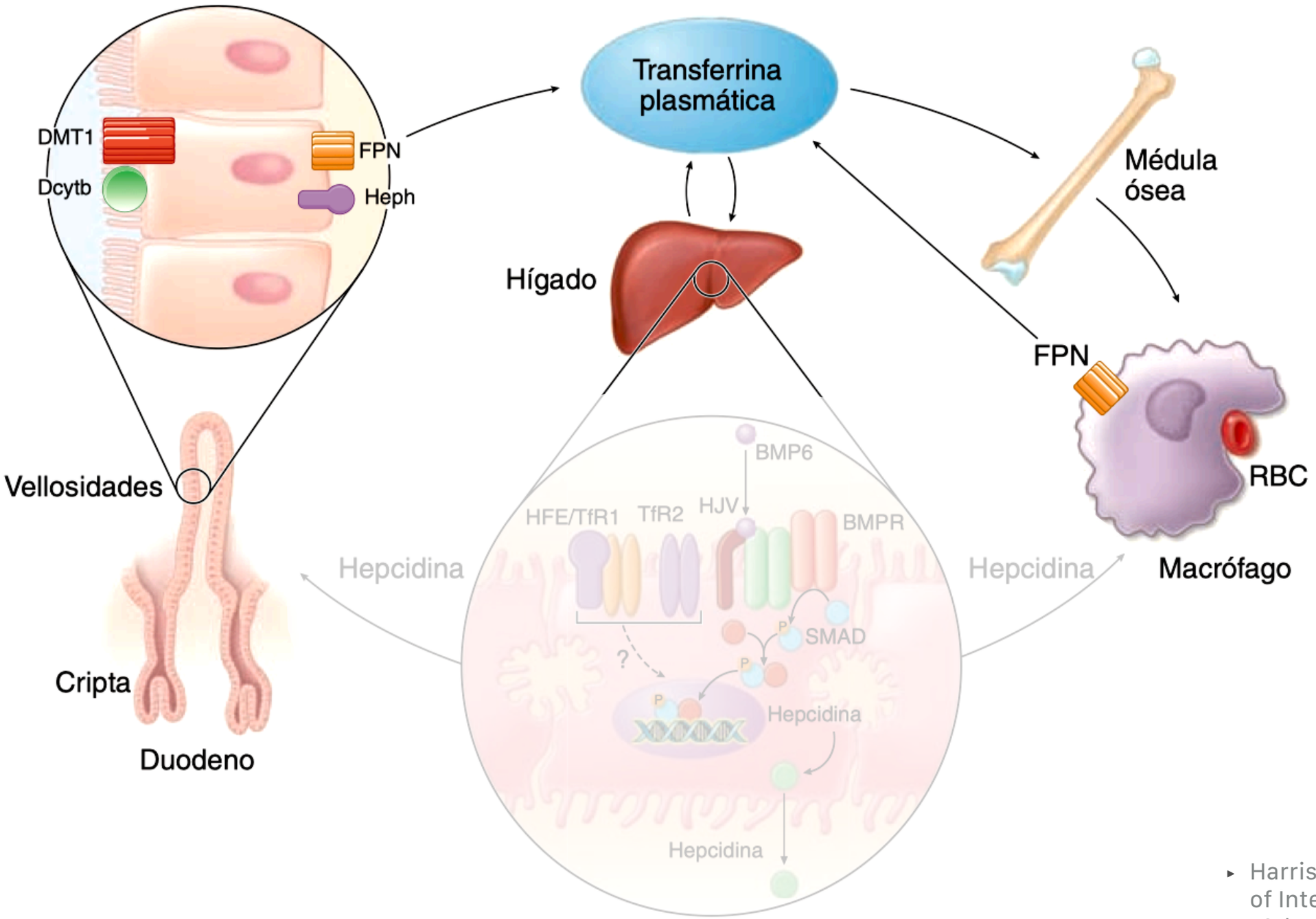
Dr. Carlos de Andrés David | R5 Medicina Interna
Dr. David Rodrigo Domínguez | R2 Medicina Interna

METABOLISMO NORMAL DEL HIERRO



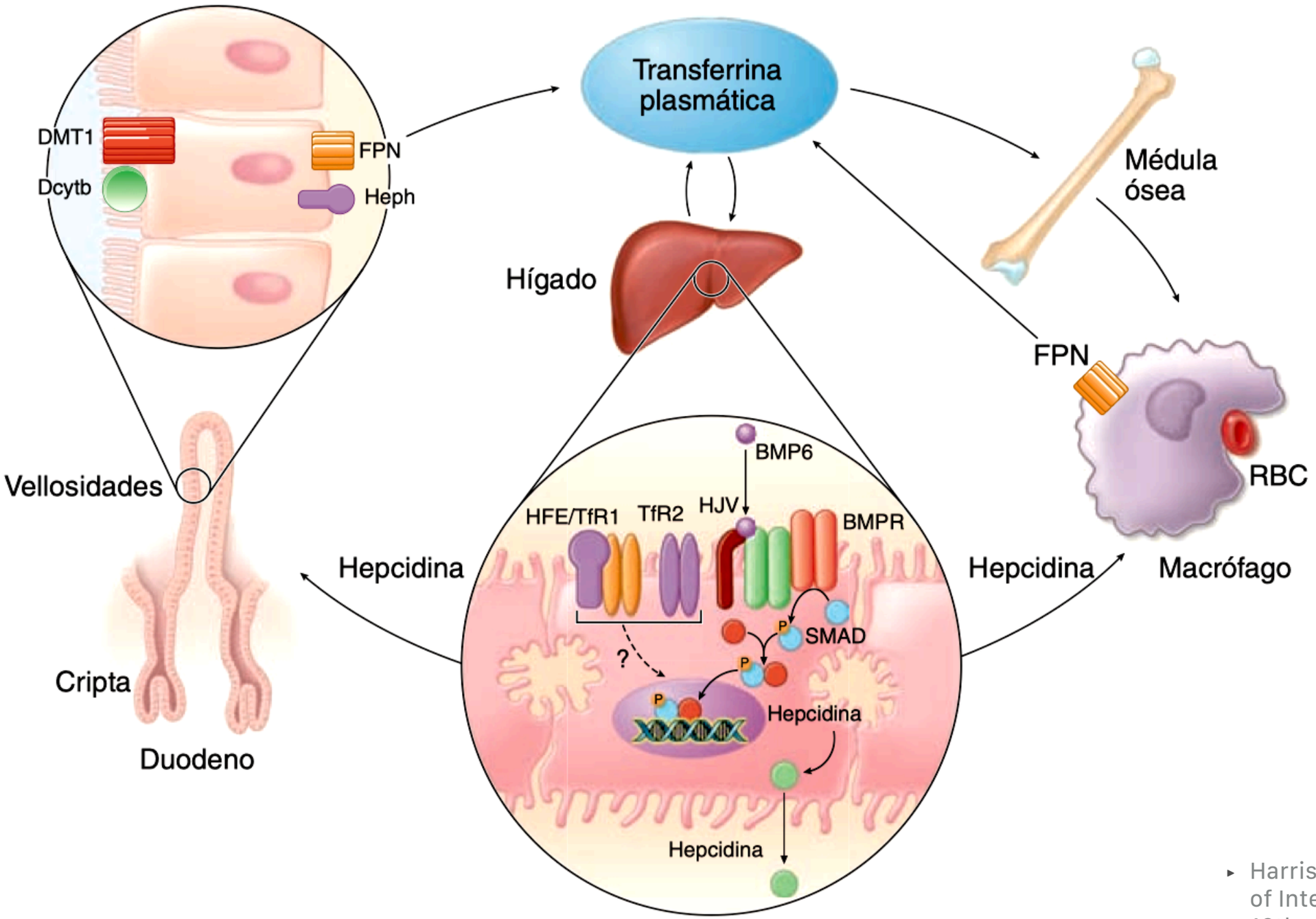
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

METABOLISMO NORMAL DEL HIERRO



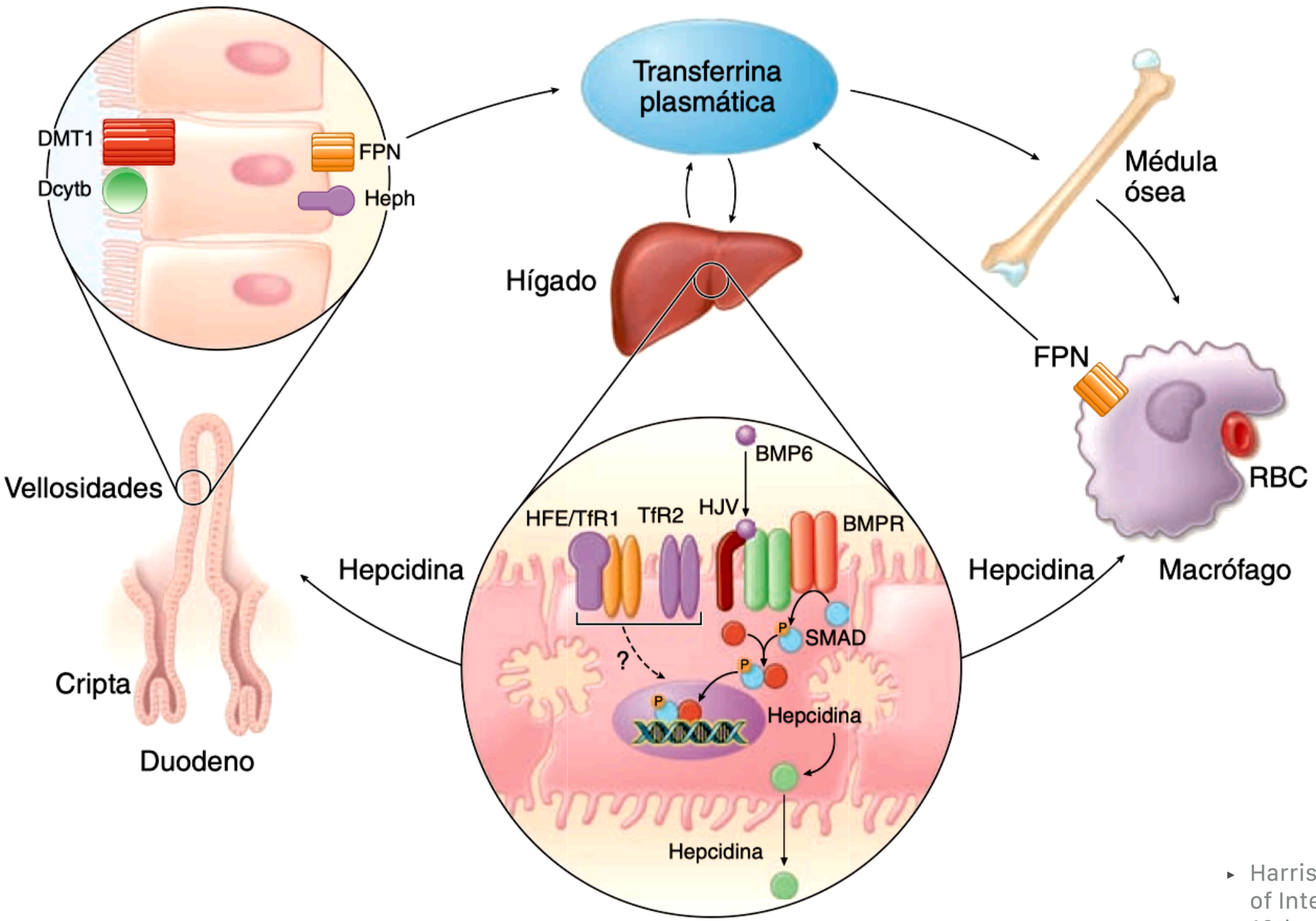
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

METABOLISMO NORMAL DEL HIERRO



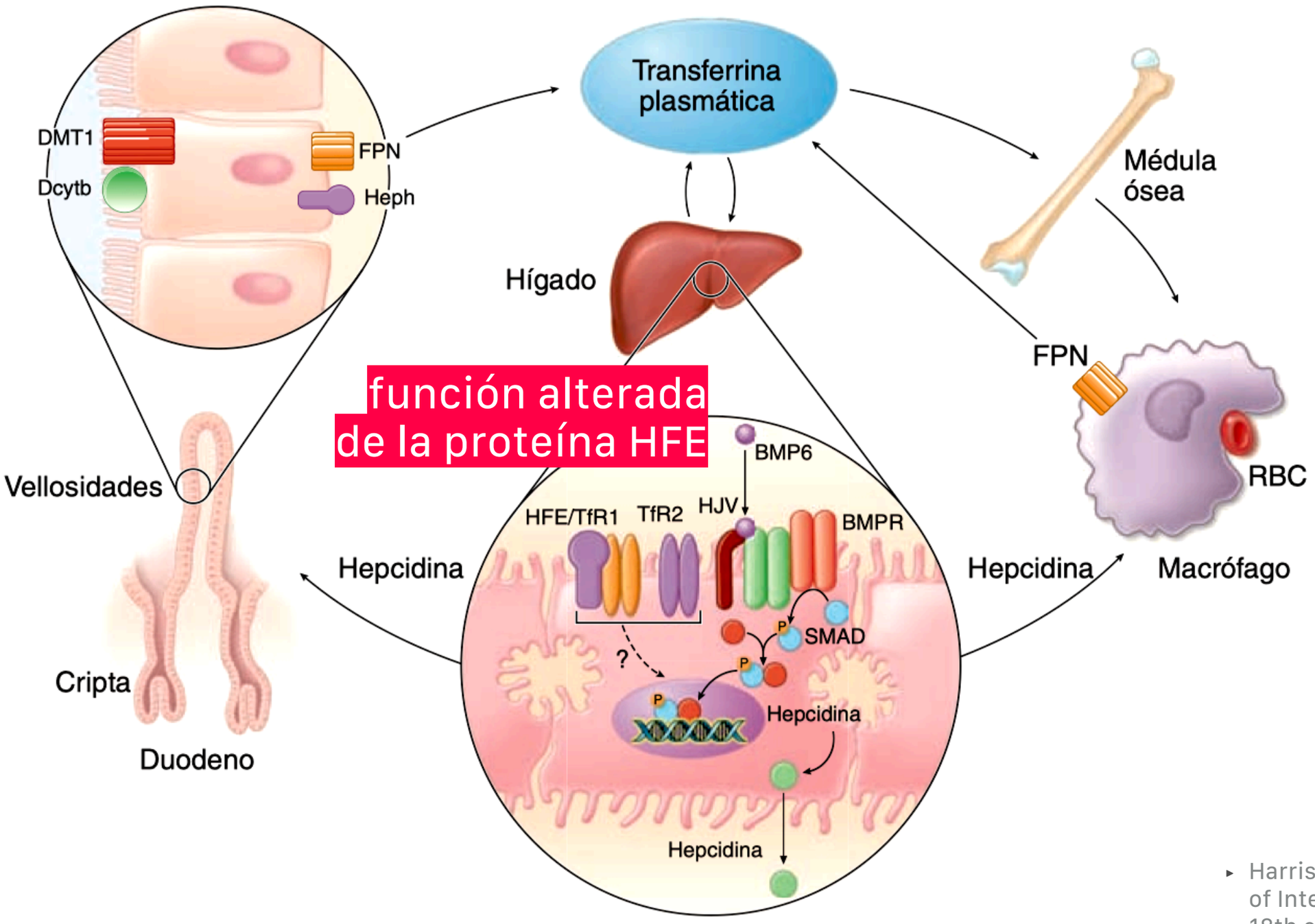
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

FISIOPATOLOGÍA



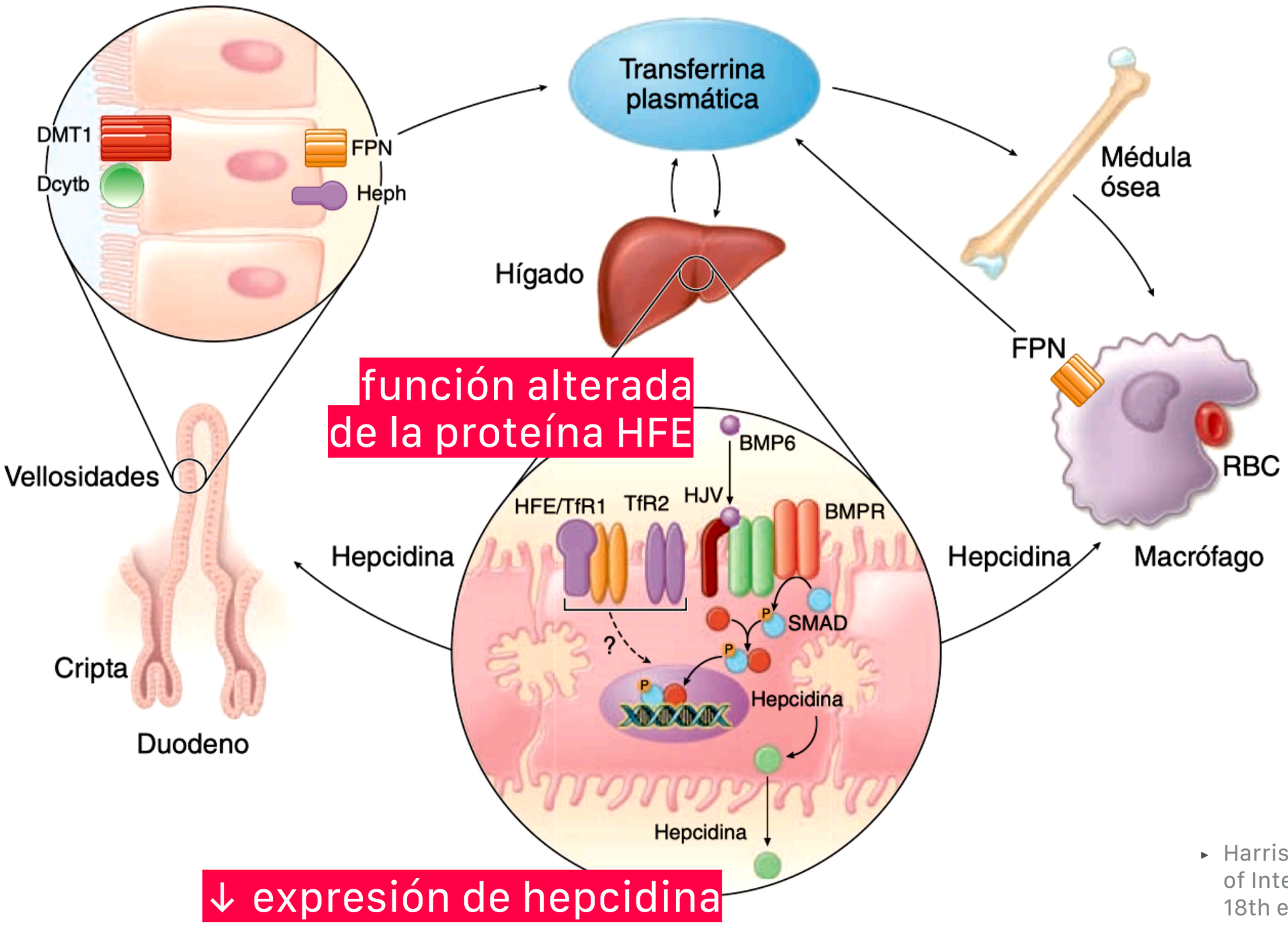
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

FISIOPATOLOGÍA



- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

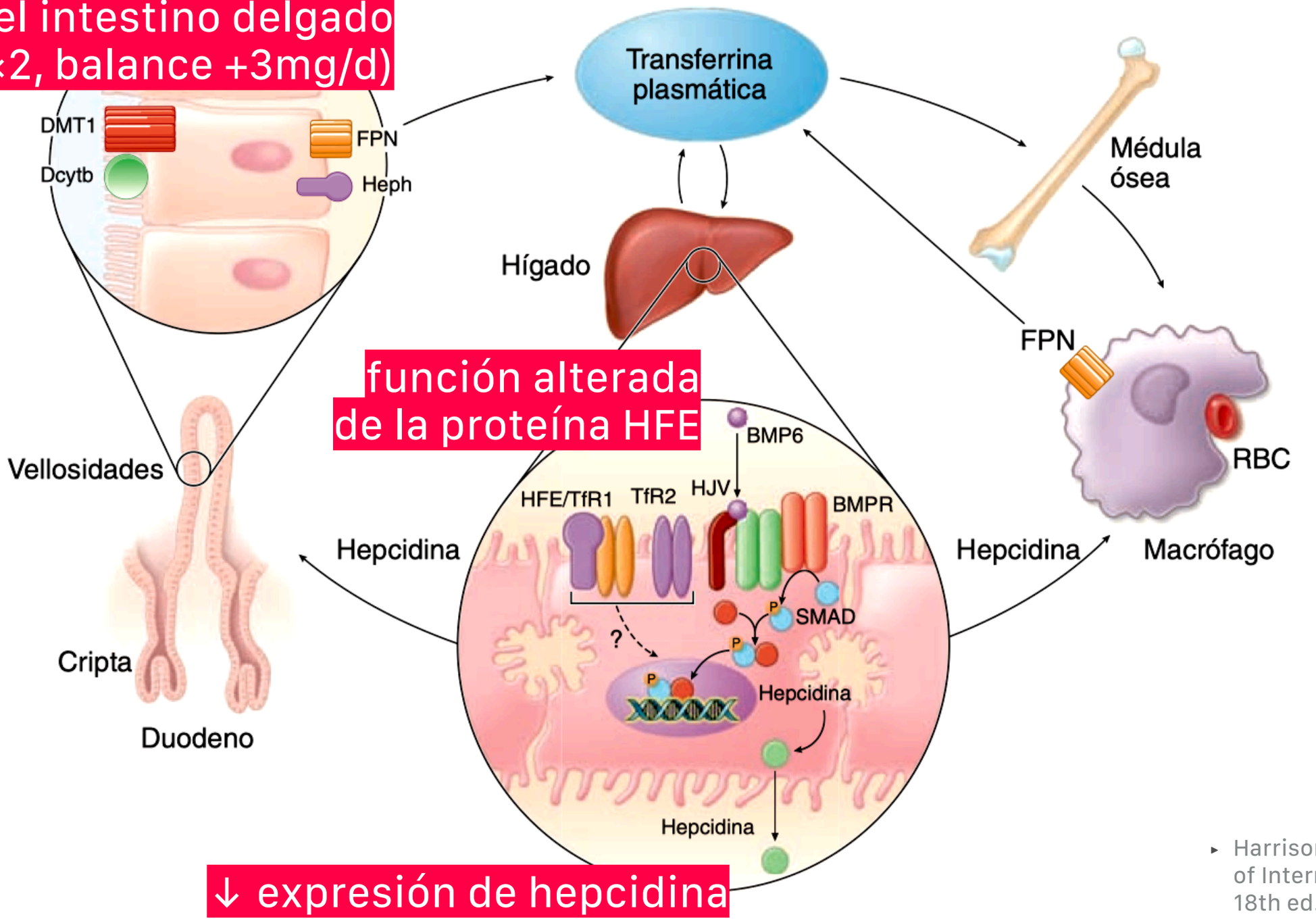
FISIOPATOLOGÍA



- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

FISIOPATOLOGÍA

↑ absorción de hierro en el intestino delgado (×2, balance +3mg/d)

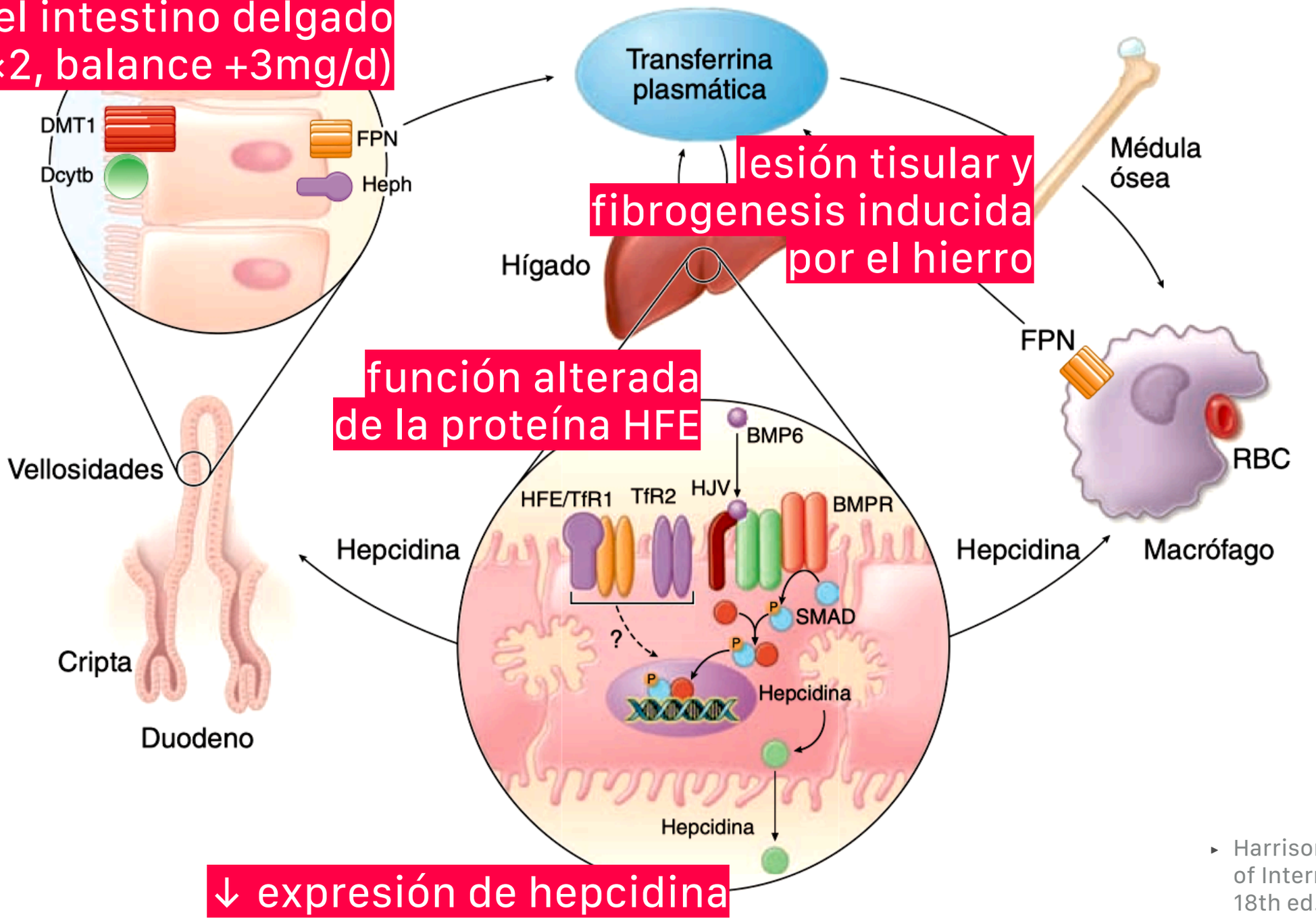


↓ expresión de hepcidina

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

FISIOPATOLOGÍA

↑ absorción de hierro en el intestino delgado (×2, balance +3mg/d)



↓ expresión de hepcidina

- Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

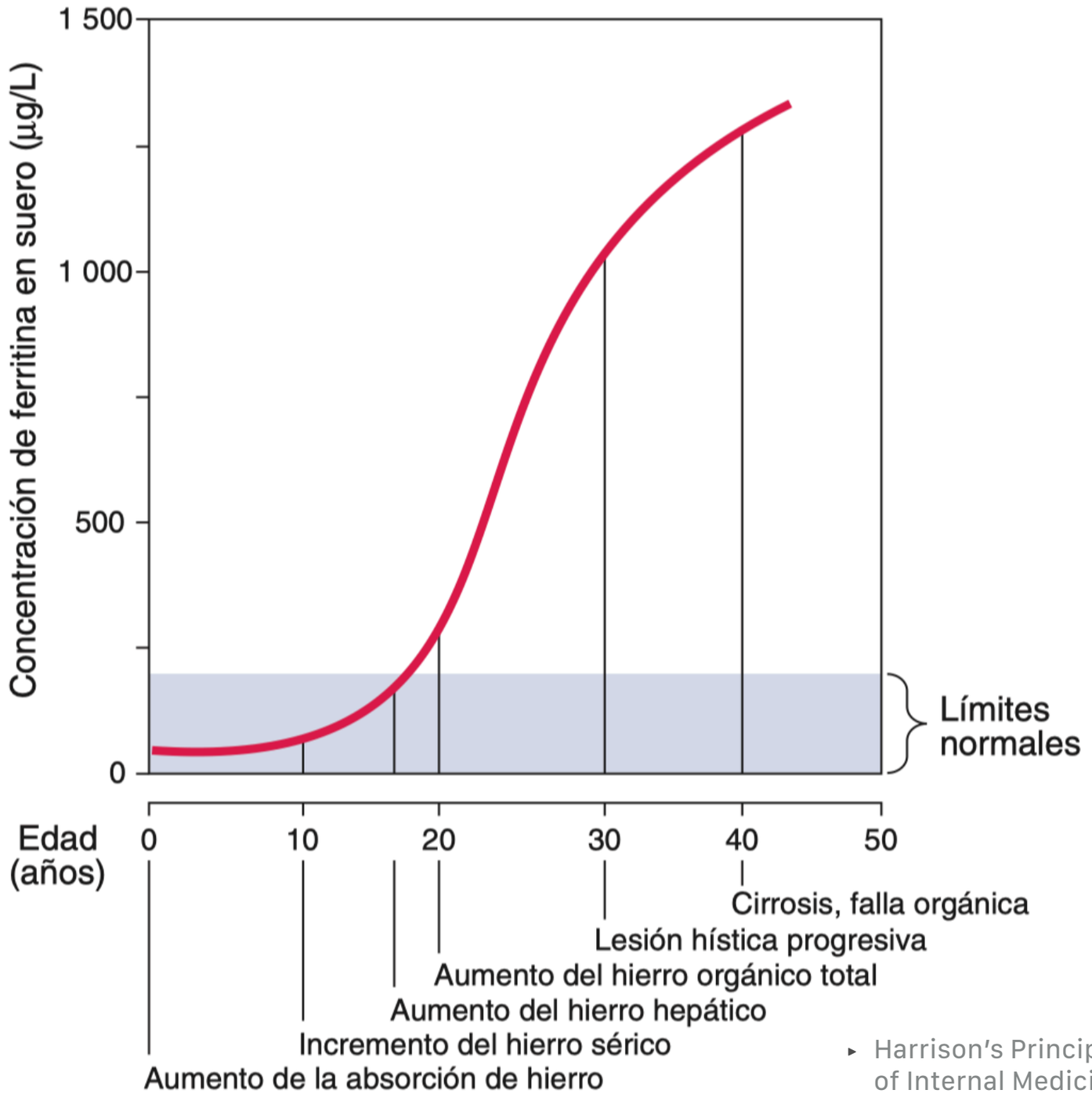
FISIOPATOLOGÍA

BALANCE

+3mg/d

+1g/año

+10g/década

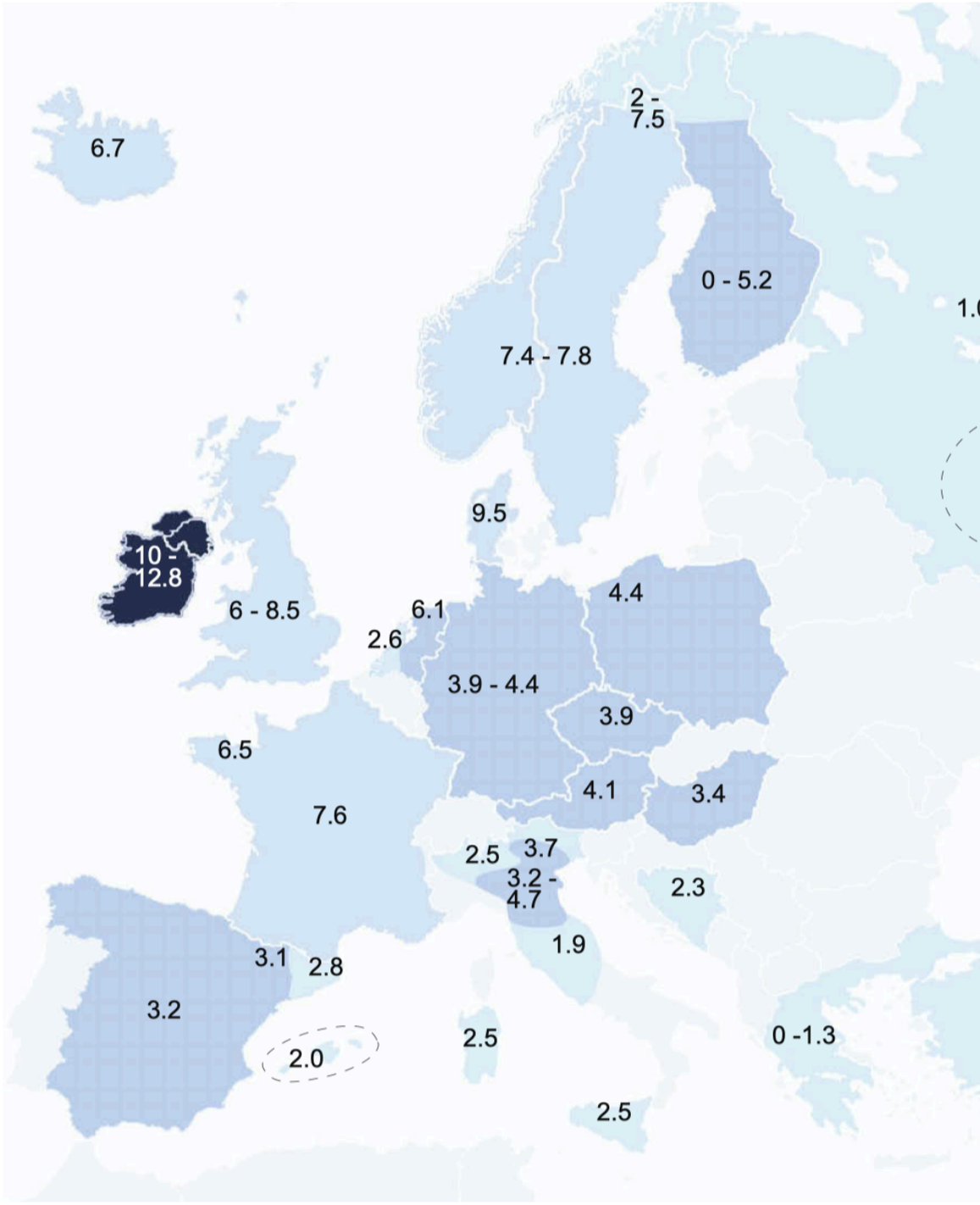


▸ Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.

EPIDEMIOLOGÍA, GENÉTICA Y PENETRANCIA

1 de cada 260 caucásicos es **homocigoto para C282Y:**

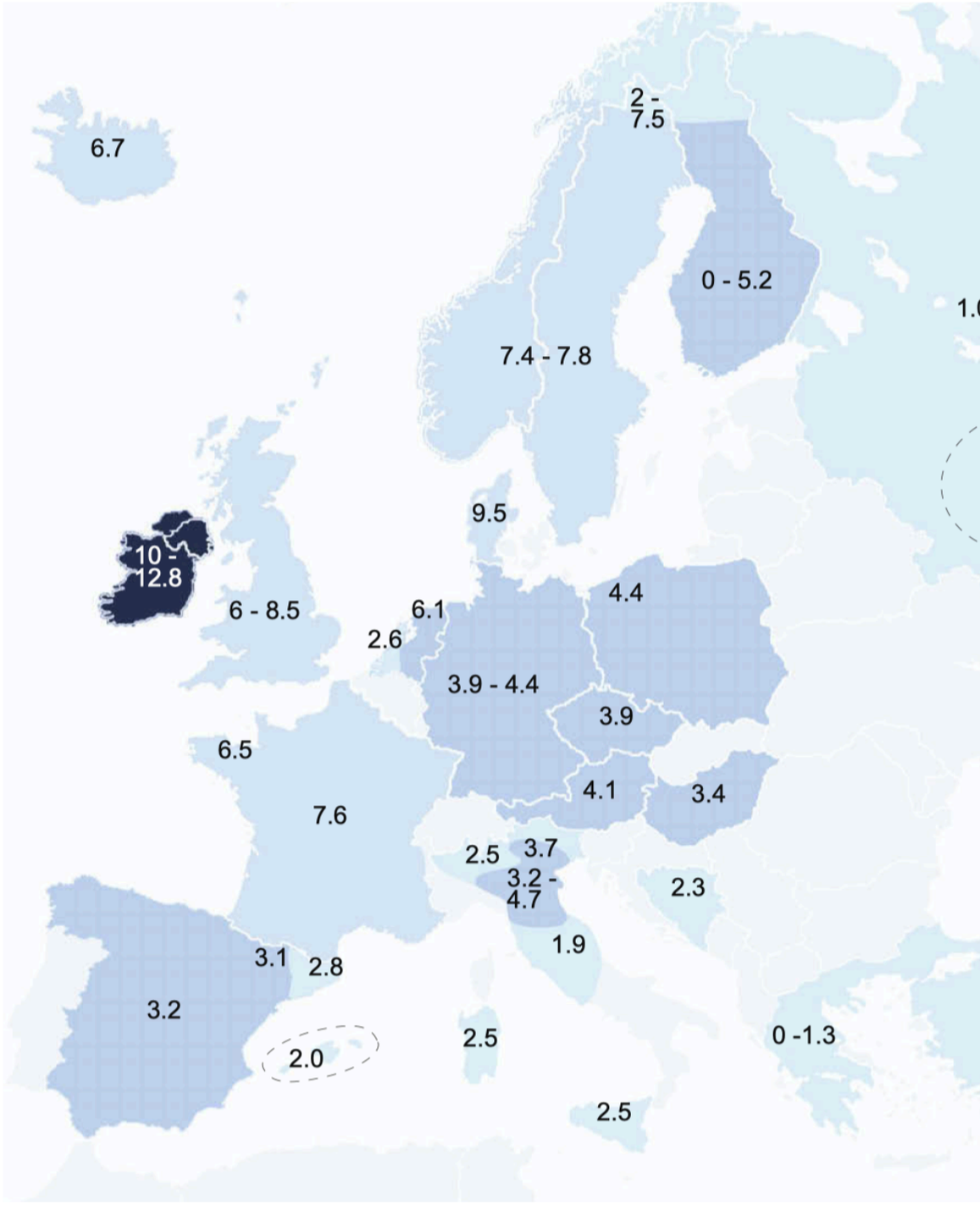
- hasta el 70% tienen alguna **expresión** fenotípica
- hasta el 50% pueden desarrollar **sobrecarga** de hierro
- solo un 13.5% (**penetrancia**) desarrollan eventualmente morbilidad



European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

EPIDEMIOLOGÍA, GENÉTICA Y PENETRANCIA

- Otros dos polimorfismos menos frecuentes son H63D (aspartato por histidina) y S65C (cisteína por serina).
- La población de pacientes con **enfermedad hepática tiene ×10 prevalencia** respecto a la población general.



- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

EPIDEMIOLOGÍA, GENÉTICA Y PENETRANCIA

C282Y en homocigosis supone el **90%** de los pacientes con hemocromatosis hereditaria.

VERDADERO

FALSO

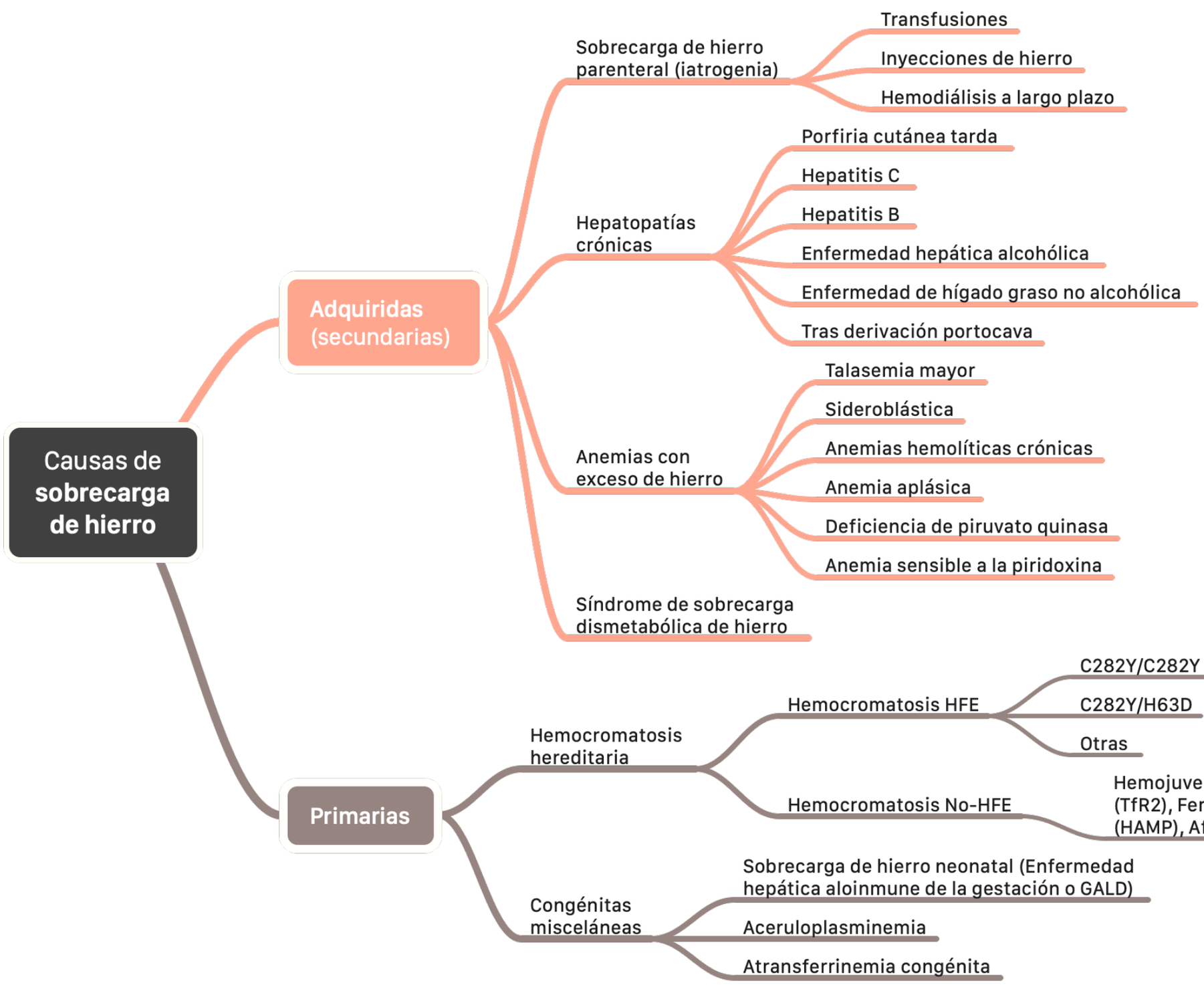
EPIDEMIOLOGÍA, GENÉTICA Y PENETRANCIA

C282Y en homocigosis supone el **90%** de los pacientes con hemocromatosis hereditaria.

VERDADERO

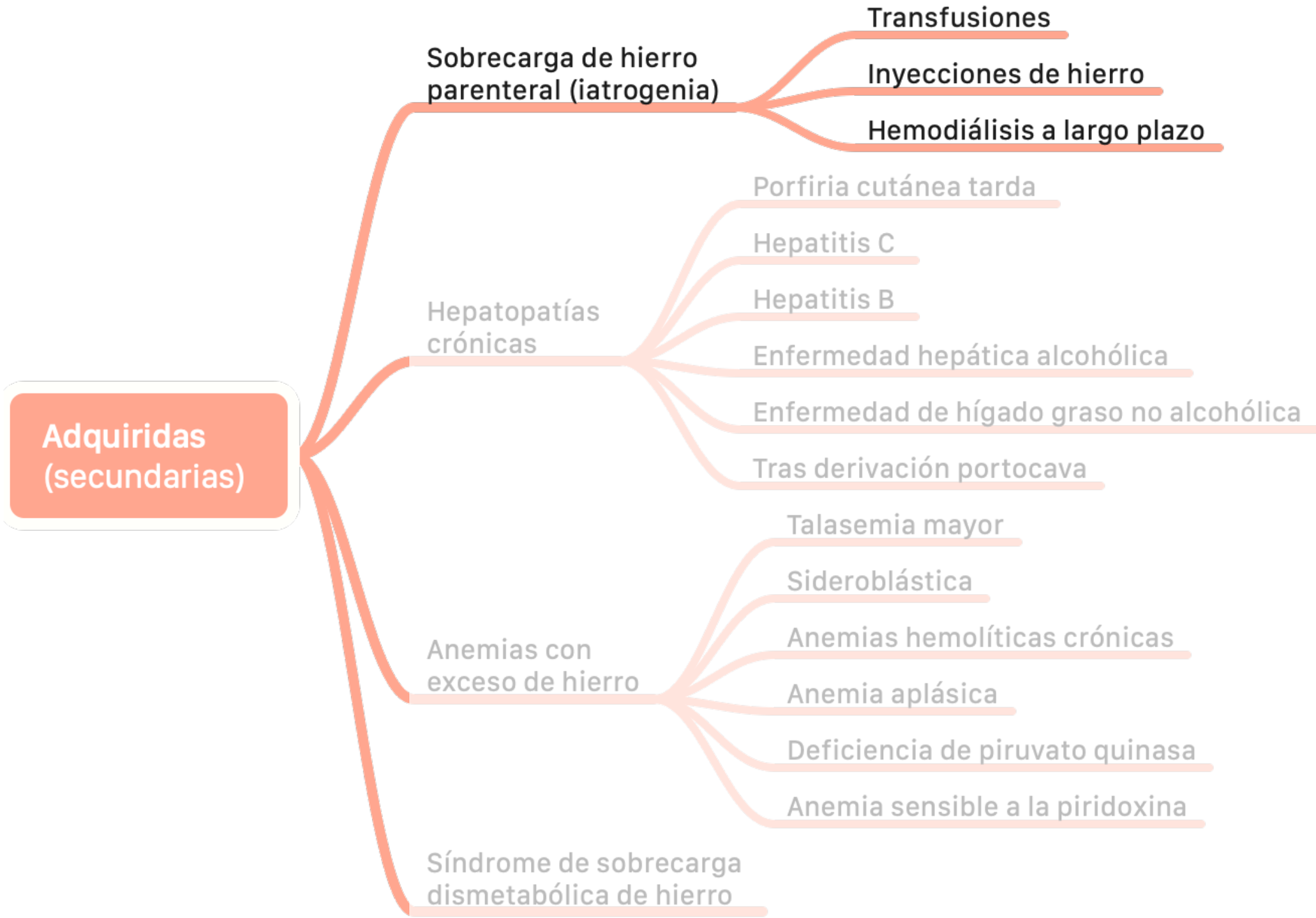
FALSO

CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO

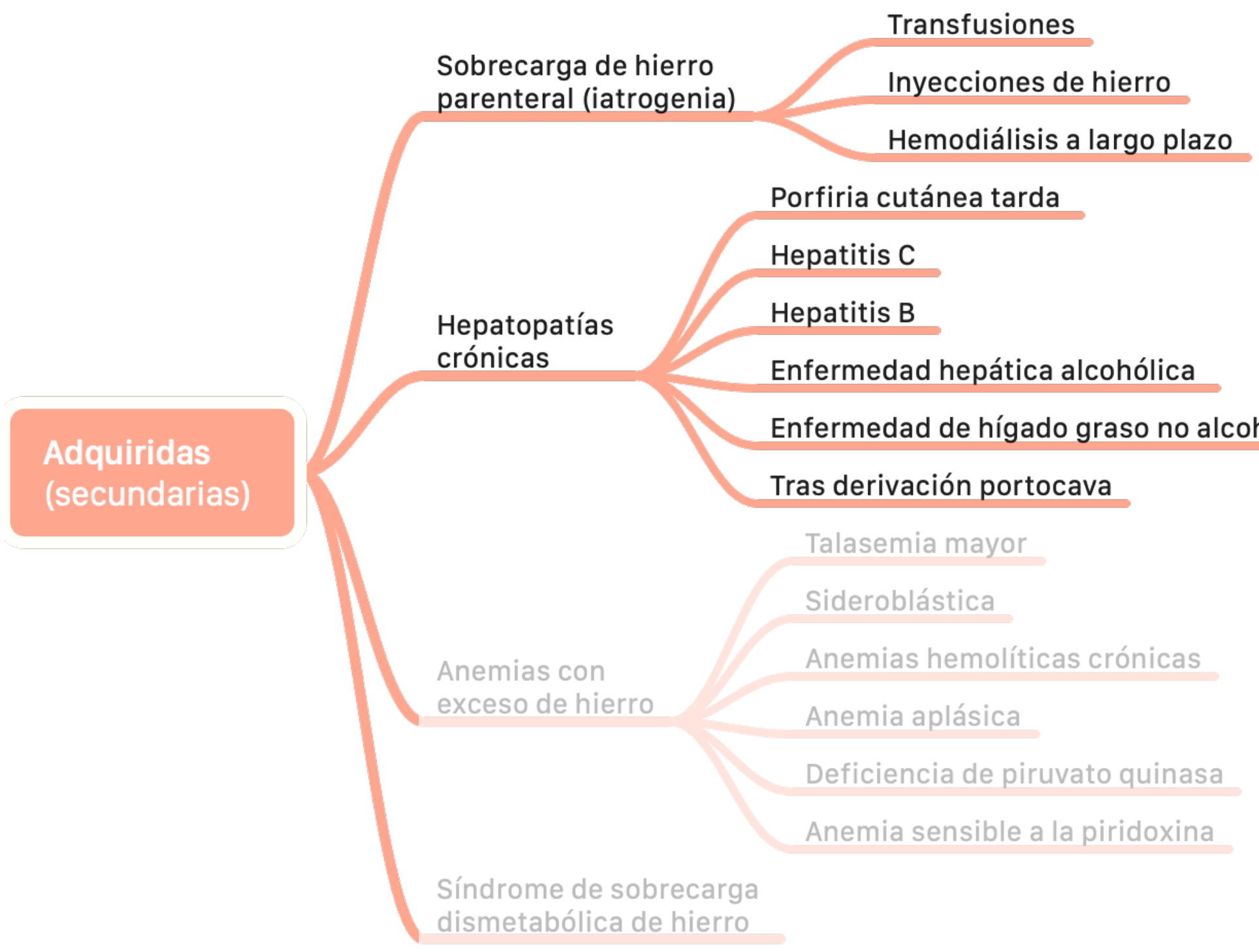


- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1):328-343. doi:10.1002/hep.24330
- Approach to the patient with suspected iron overload. UpToDate

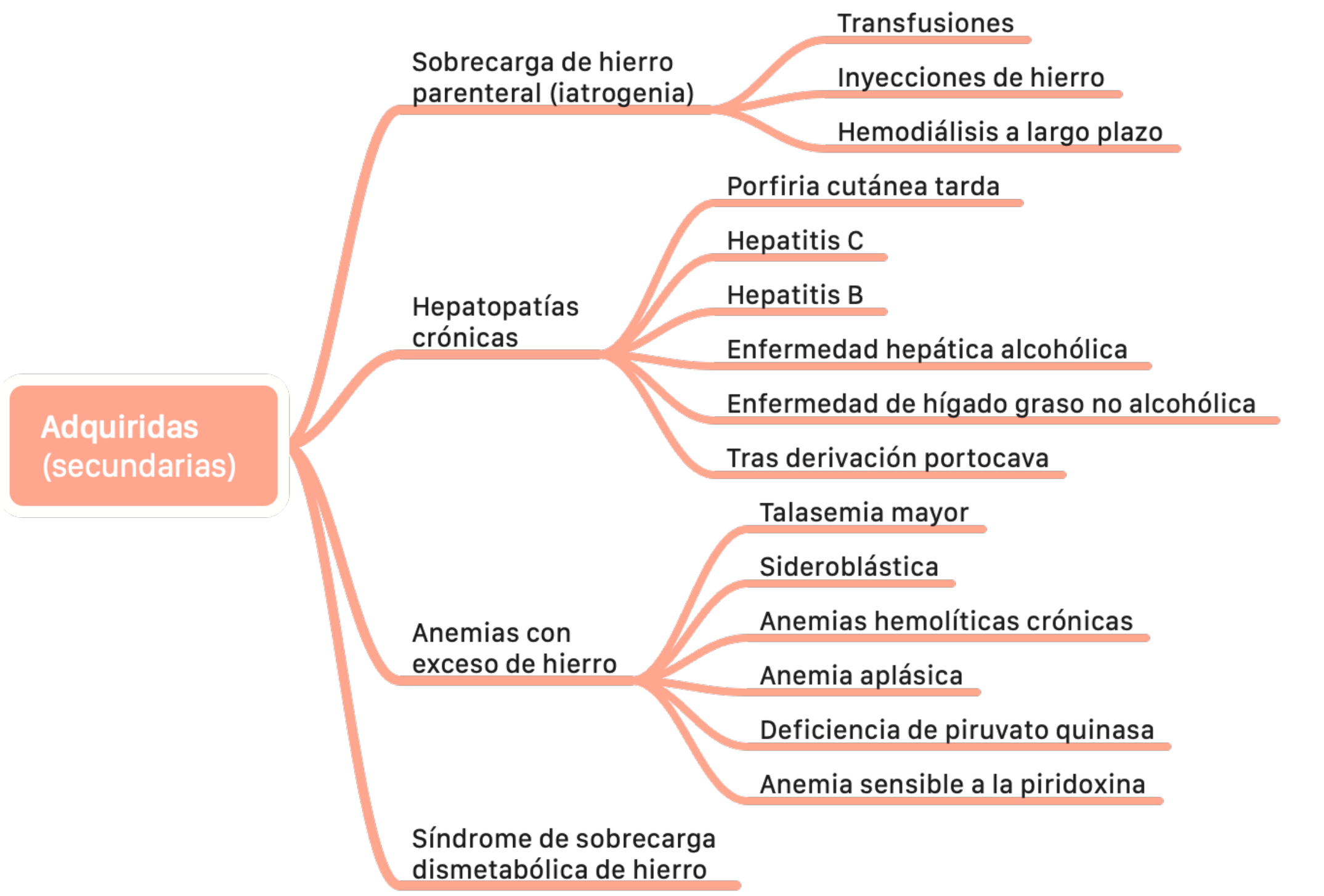
CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO



CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO



CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO



CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO

"La ingestión oral de hierro en grandes cantidades suele producir sobrecarga férrica"

VERDADERO

FALSO

CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO

~~"La ingestión oral de hierro en grandes cantidades suele producir sobrecarga férrica"~~

VERDADERO

FALSO

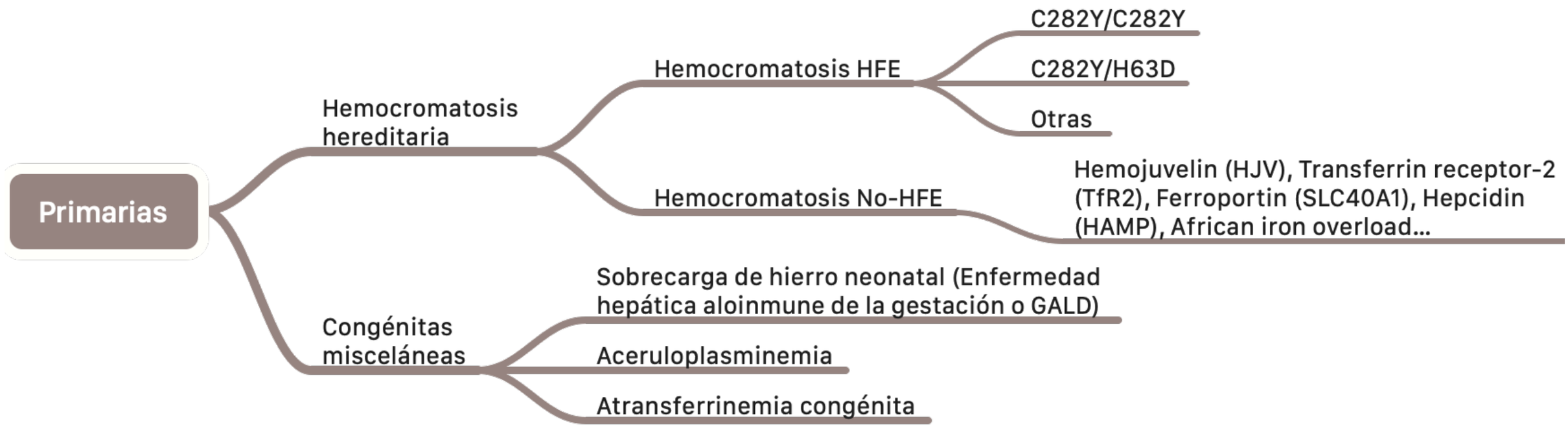
⚠️

IDEA CLAVE

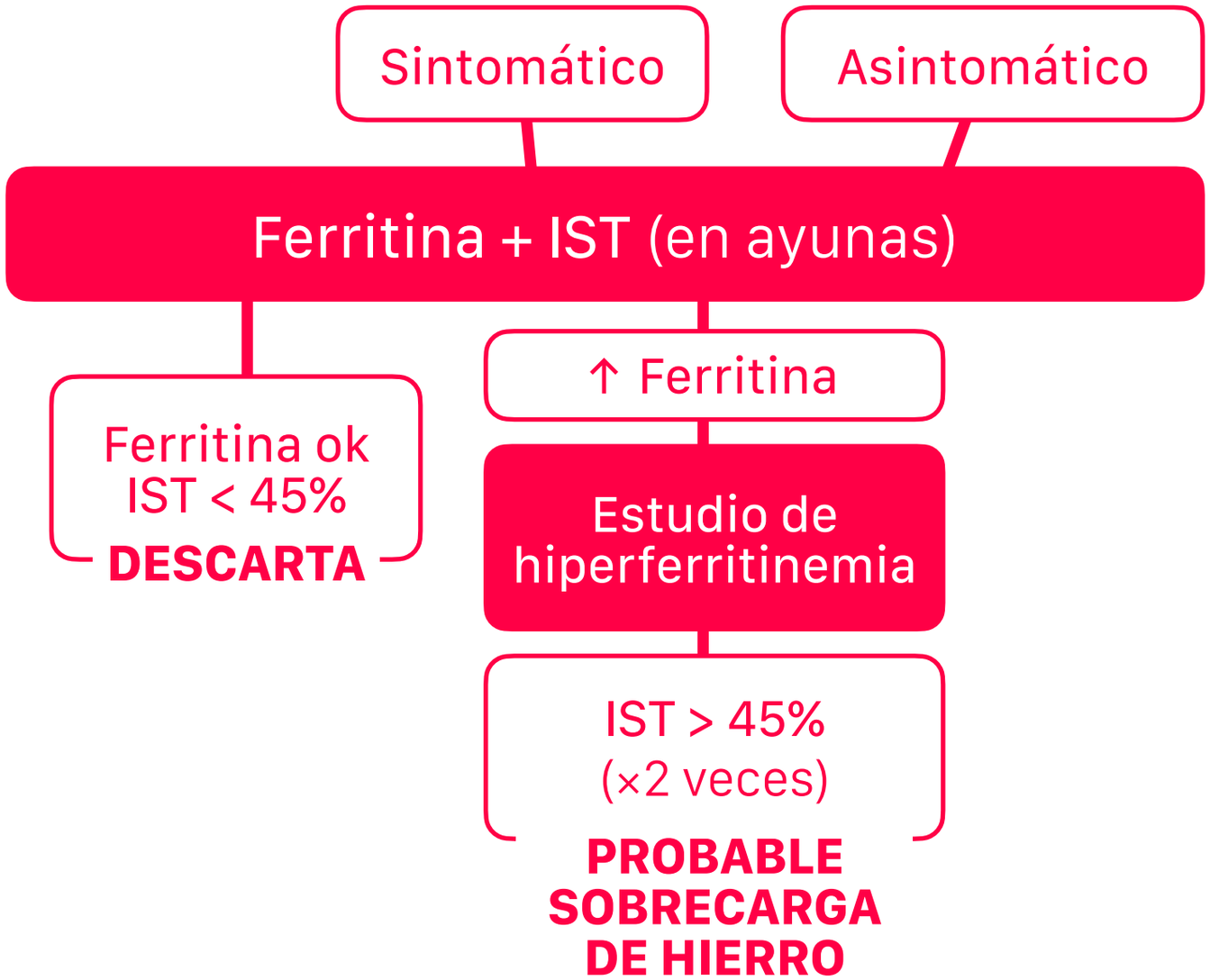
La ingestión **oral** de hierro **no conduce a una sobrecarga** de hierro, salvo en los individuos genéticamente predispuestos o con eritropoyesis ineficaz.

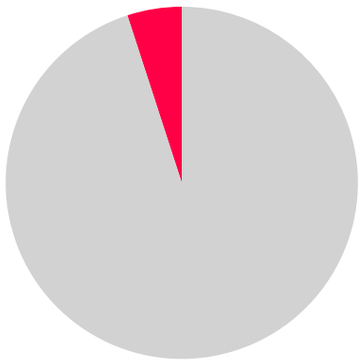
▸ Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1):328-343. doi:10.1002/hep.24330

CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO



DIAGNÓSTICO — ALGORITMO



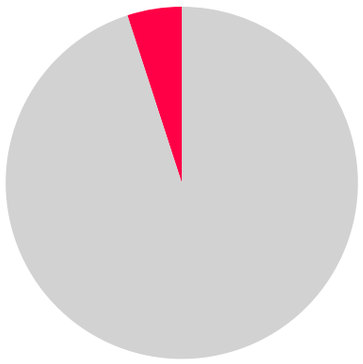


>90%

de los pacientes ambulatorios con hiperferritinemia tiene una **causa secundaria:**

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

DIAGNÓSTICO — ESTUDIO DE HIPERFERRITINEMIA



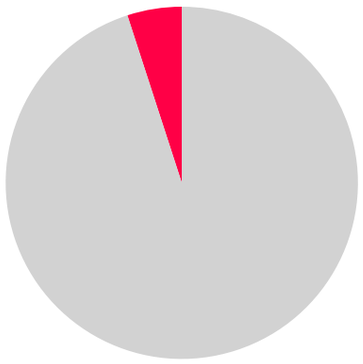
>90%

de los pacientes ambulatorios con hiperferritinemia tiene una **causa secundaria:**

1. Consumo crónico de **alcohol**

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

DIAGNÓSTICO — ESTUDIO DE HIPERFERRITINEMIA



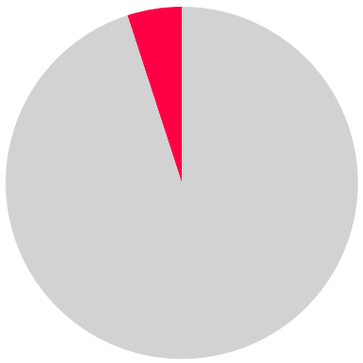
>90%

de los pacientes ambulatorios con hiperferritinemia tiene una **causa secundaria:**

1. Consumo crónico de **alcohol**
2. **Inflamación** (comprobar la PCR), infección por VIH

▸ European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

DIAGNÓSTICO — ESTUDIO DE HIPERFERRITINEMIA



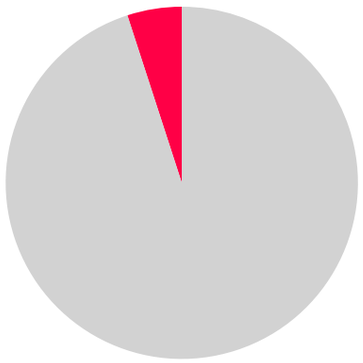
>90%

de los pacientes ambulatorios con hiperferritinemia tiene una **causa secundaria:**

1. Consumo crónico de **alcohol**
2. **Inflamación** (comprobar la PCR), infección por VIH
3. **Necrosis** celular (comprobar la AST, ALT y CK)

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

DIAGNÓSTICO — ESTUDIO DE HIPERFERRITINEMIA



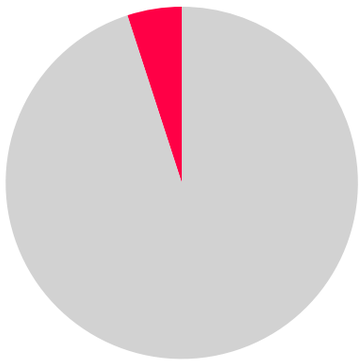
>90%

de los pacientes ambulatorios con hiperferritinemia tiene una **causa secundaria:**

1. Consumo crónico de **alcohol**
2. **Inflamación** (comprobar la PCR), infección por VIH
3. **Necrosis** celular (comprobar la AST, ALT y CK)
4. **Tumores** (VSG, TC)

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

DIAGNÓSTICO — ESTUDIO DE HIPERFERRITINEMIA



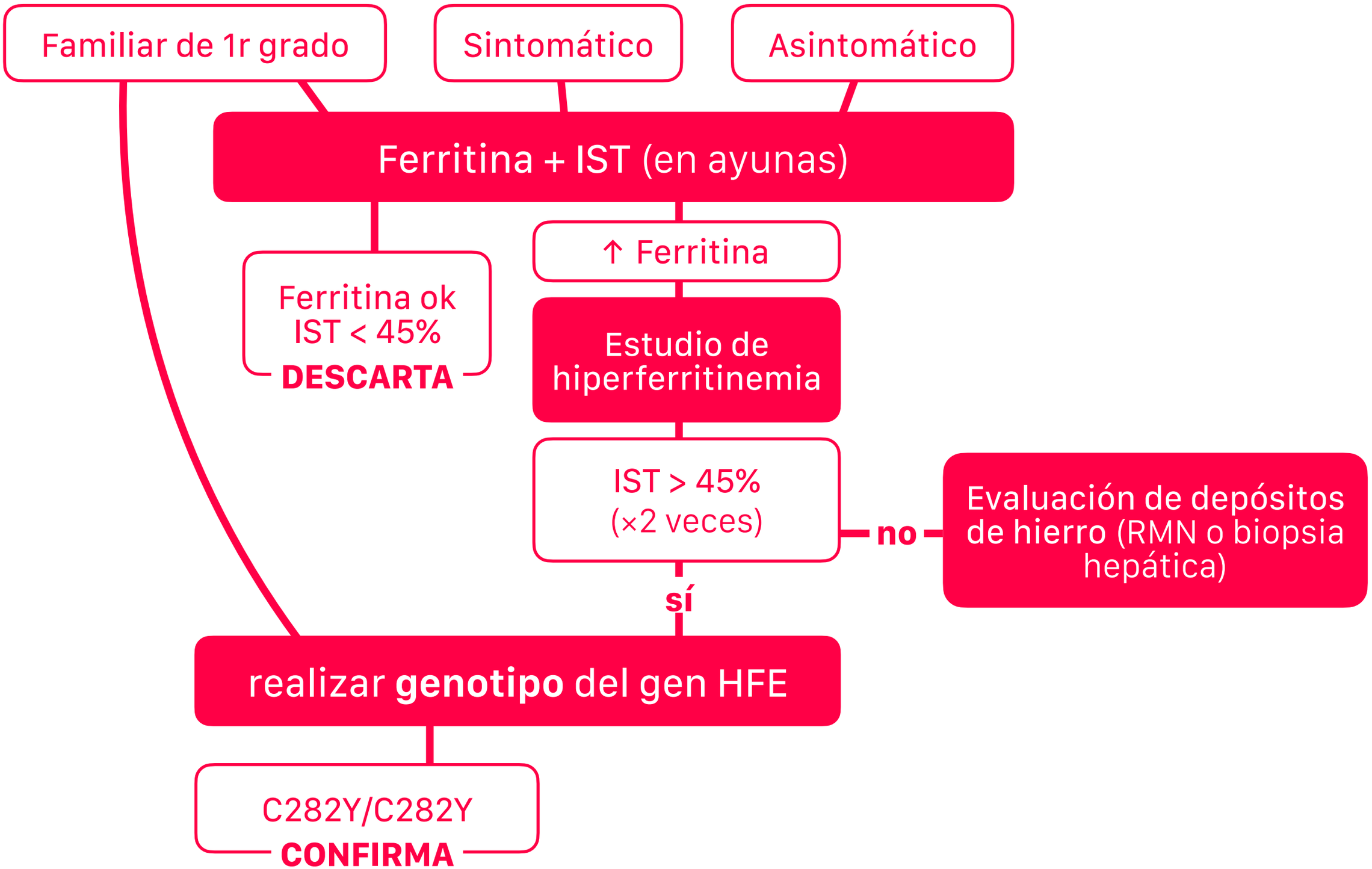
>90%

de los pacientes ambulatorios con hiperferritinemia tiene una **causa secundaria:**

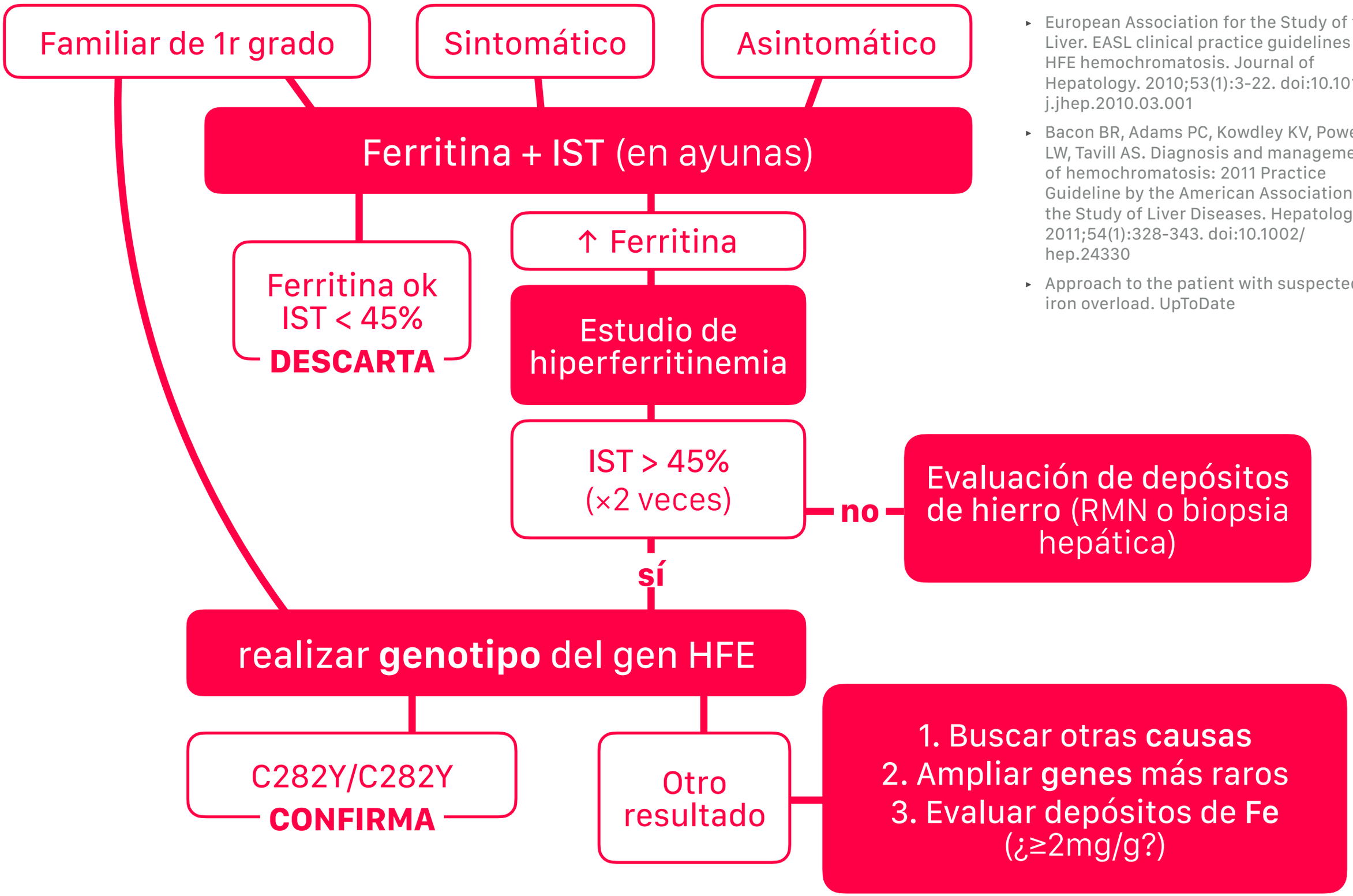
1. Consumo crónico de **alcohol**
2. **Inflamación** (comprobar la PCR), infección por VIH
3. **Necrosis** celular (comprobar la AST, ALT y CK)
4. **Tumores** (VSG, TC)
5. **Hígado** graso no alcohólico y/o síndrome **metabólico** (hemograma, comprobar la presión arterial, IMC, colesterol, triglicéridos y glucemia)

▸ European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001

DIAGNÓSTICO — ALGORITMO



DIAGNÓSTICO — ALGORITMO



- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1):328-343. doi:10.1002/hep.24330
- Approach to the patient with suspected iron overload. UpToDate

DIAGNÓSTICO

Estrictamente, para considerarse caso de *hemocromatosis hereditaria* se requiere la presencia de clínica de sobrecarga de hierro.

VERDADERO

FALSO

DIAGNÓSTICO

~~Estrictamente, para considerarse caso de *hemocromatosis hereditaria* se requiere la presencia de clínica de sobrecarga de hierro.~~

VERDADERO

FALSO

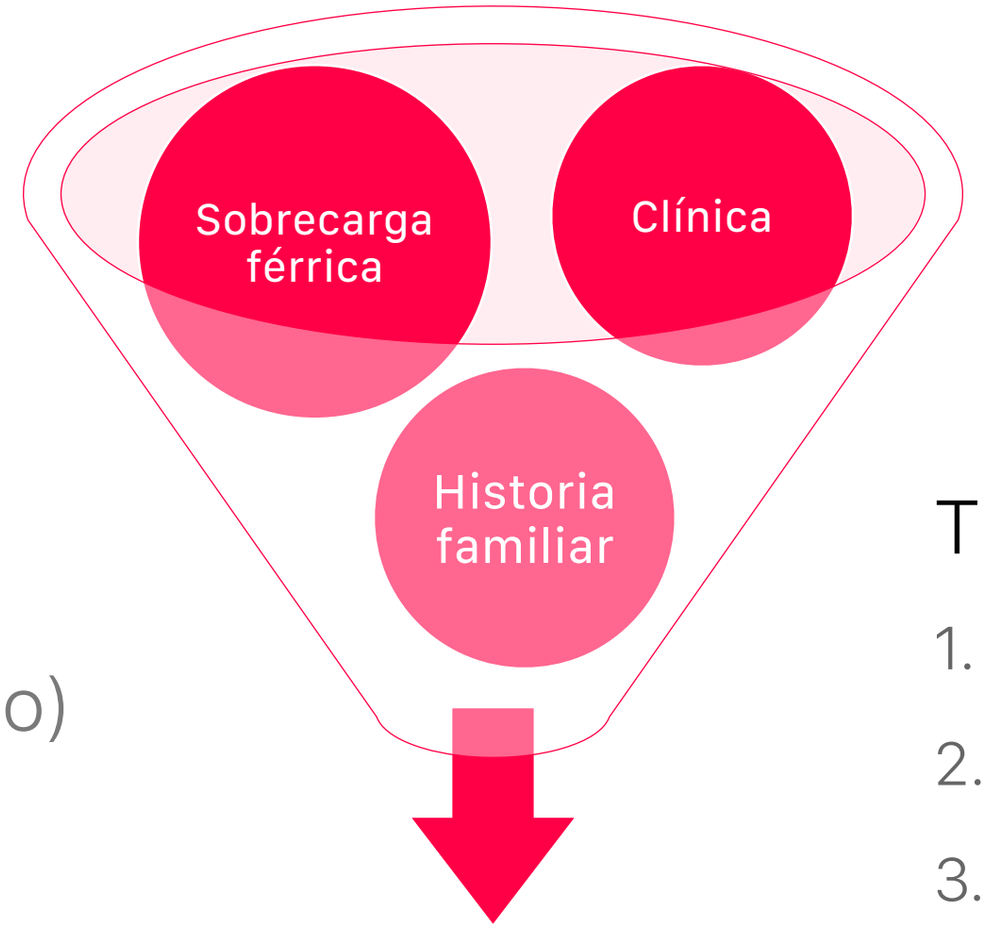
DIAGNÓSTICO

Cualquier paciente **C282Y homocigoto** con **aumento de las reservas de hierro** se considera caso, independientemente de la clínica.

SOSPECHA CLÍNICA

↑ IST
(precoz en 80%)

↑ ferritina
(inespecífico)



Inicio de estudio

Cuadro constitucional (artralgias)

40-60 años

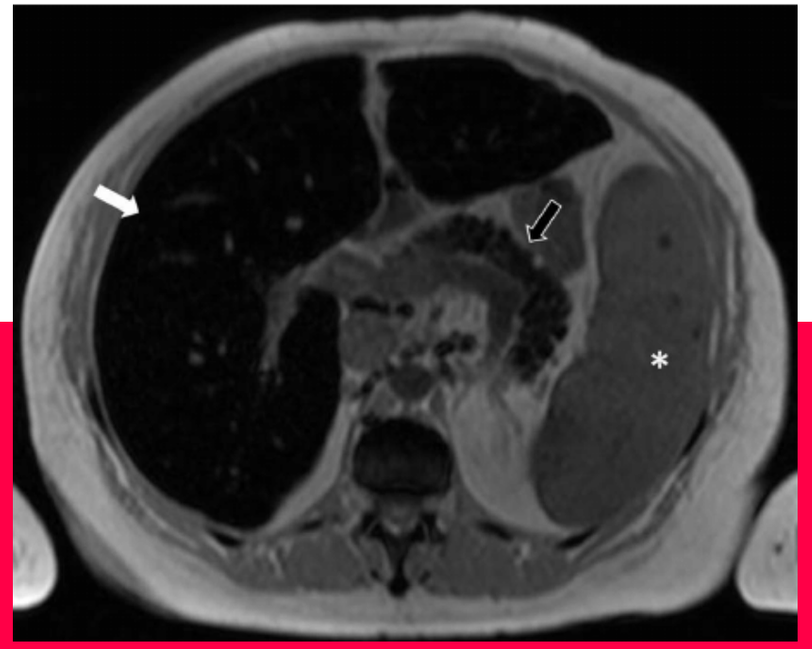
TRIADA CLÁSICA:

1. Cirrosis
2. Pigmentación ocre
3. Diabetes mellitus

Depósito de hierro en órganos diana (hígado, piel, páncreas, corazón, articulaciones, glándula pituitaria)

Clinical Photography/MSD SCIENCE PHOTO LIBRARY

http://ecocardio.com



http://researchgate.net

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas **iniciales**:

- Dolor abdominal.
- Astenia.
- Pérdida de peso.
- Artralgias.
- Diabetes mellitus.
- Síntomas/signos cirróticos (si ferritina >1000 ng/mL).

Síntomas de **enfermedad avanzada**:

- Pigmentación cutánea.
- Insuficiencia cardíaca / arritmias.
- Artritis.
- Hipogonadismo.

EDAD INICIO:
Varones: 40 – 60 años
Mujeres: post-menopausia.

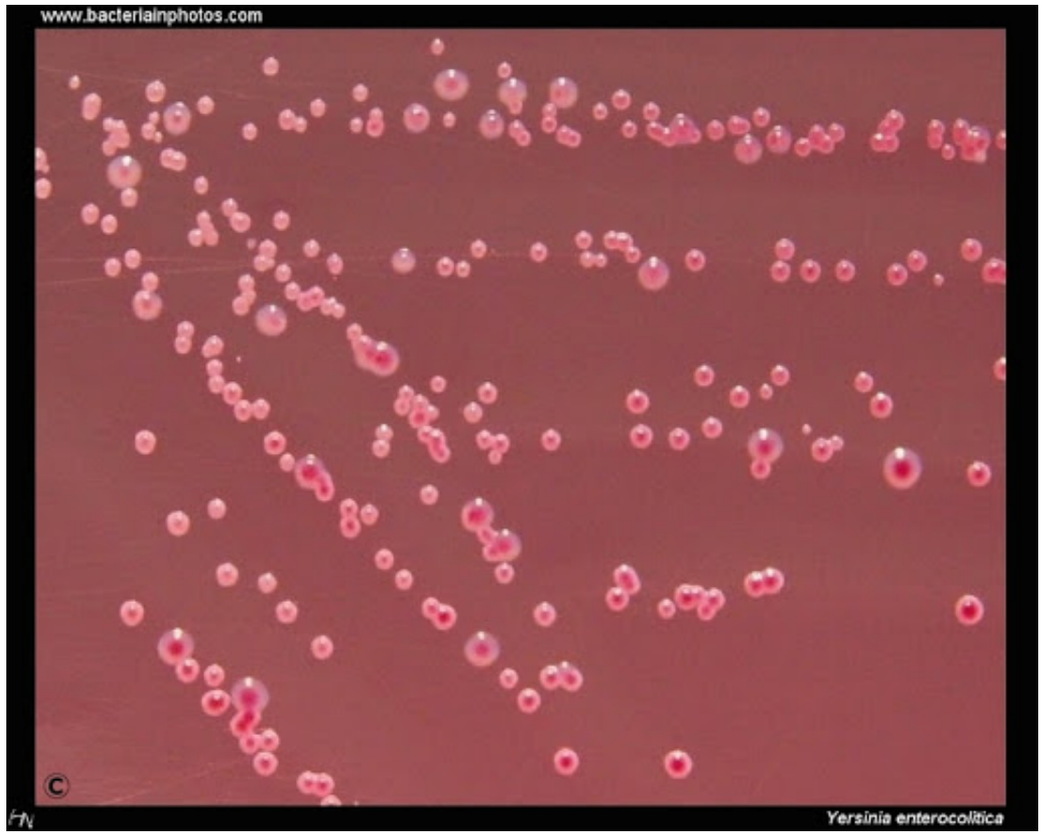
Consumo de alcohol empeora los síntomas

- Edwards CQ, Barton JC. Hemochromatosis. In: Greer JP, Appelbaum F, Arber DA, Dispenzieri A, Fehniger T, Glader B, List AF, Means RT, Rodgers GM, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 14 ed. Philadelphia, PA: Wolters-Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins; 2018:ch 27

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Susceptibilidad a infecciones (**bacterias siderofílicas**)

- Yersinia enterocolitica.
- Vibrio vulnificus.
- Listeria monocytogenes.



Yersinia. From http://www.bacteriainphotos.com

- Ganz T . Iron and infection. Int J Hematol. 2018;107(1):7. Epub 2017 Nov 16.

MANEJO CLÍNICO – TRATAMIENTO MANIFESTACIONES

Hemocromatosis **clínica**

1ª línea

Flebotomías

para alcanzar
ferritina ≤50 ng/mL

- Debe iniciarse precozmente (evita complicaciones).
- Incluye signos de sobrecarga férrica en estudios de imagen o ferritina >1000 ng/mL.

2ª línea

Quelantes de hierro / eritrocitaféresis

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. 2010.

MANEJO CLÍNICO – TRATAMIENTO MANIFESTACIONES

Homocigotos
p.Cys282Tyr
no expresadores

Actitud expectante
(no requieren tratamiento)

Hemocromatosis **bioquímica**

ferritina <500 ng/mL
o IST <60%

Actitud expectante
(no requieren tratamiento)

ferritina persistente
≥500 ng/mL

Flebotomías

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. 2010.

MANEJO CLÍNICO – TRATAMIENTO MANIFESTACIONES

¿Cómo se hace una flebotomía?

MANEJO CLÍNICO – TRATAMIENTO MANIFESTACIONES

- Una flebotomía de 500 mL incluye 200 – 250 mg de hierro.
- Para un paciente con exceso calculado de 10 g de hierro → 40 – 50 flebotomías
- Lo habitual es realizar 1-2 flebotomías a la semana.
- Hemoglobina antes de cada extracción
- Ferritina trimestral
- Mantenimiento: 1 cada 2-4 meses.

MANEJO CLÍNICO – SEGUIMIENTO

Hemocromatosis **clínica**

Monitorización cada 3-4 meses + screening habitual de cáncer hepático en cirrosis

Hemocromatosis **bioquímica** y homocigotos p.Cys282Tyr **no expresadores**

Inicio control anual cuando ferritina esté fuera del objetivo

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. 2010.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES SECUNDARIAS

- Vacunación frente a VHA y VHB.
- Circunstancias **a evitar**:
  - Suplementos alimenticios/medicamentos que contengan hierro.
  - Exceso de vitamina C (menos de 500 mg diarios).
  - Marisco poco cocinado (Vibrio spp).
  - Alcohol (sobre todo en afectación hepática).

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. 2010.

PRONÓSTICO

“Con el tratamiento, los síntomas revierten y la funcionalidad de los órganos afectos mejora”

VERDADERO

FALSO

PRONÓSTICO

“Con el tratamiento, los síntomas revierten y la funcionalidad de los órganos afectos mejora”

VERDADERO

FALSO

PRONÓSTICO

- **Similar** a población general si diagnóstico previo a desarrollo de cirrosis.
- Tras el desarrollo de cirrosis esperanza de vida **menor pese a flebotomías** (por incidencia de cáncer hepático).
- Con las flebotomías las manifestaciones sobre **otros órganos** mejoran.
- La **muerte** suele producirse por **fallo hepático**, **cáncer hepático** primario, otras **neoplasias**, insuficiencia **cardíaca** o arritmias.

- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, Acton RT, Harris EL, Gordeuk VR, Leiendecker-Foster C, Speechley M, Snively BM, Holup JL, Thomson E, Sholinsky P. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med. 2005;352:1769–78.