

Hemocromatosis. Consideraciones en relación con un caso.

HORACIO JINICH*
MANUEL NAVA**

HISTORIA CLÍNICA

EN AGOSTO DE 1959 ingresó al Hospital de Enfermedades de la Nutrición un paciente de sexo masculino, (V. R. M.) de 34 años de edad. Su padecimiento se había iniciado 4 años antes, con disminución progresiva del deseo y de la potencia sexuales y del tamaño de los testículos. Un año más tarde los síntomas se agravaron y el enfermo empezó a sufrir dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, irradiado a la región sub-escapular del mismo lado, continuo, de moderada intensidad, exacerbado por la ingestión de alimentos, los cambios de posición, la inspiración profunda; se acompañaba de náuseas frecuentes y de meteorismo. En varias ocasiones alcanzó gran intensidad.

En 1957, se le practicó una colecistectomía y, seis meses más tarde, se le volvió a someter a una intervención quirúrgica, con el diagnóstico de "cístico remanente". Ignoramos los hallazgos operatorios, pero los síntomas no se modificaron. Un año antes del internamiento se agregaron: astenia, fatiga, pérdida de 7 kg. de peso e hiperpigmentación cutánea generalizada. La exploración física reveló a un individuo adelgazado, con un peso de 56 Kg.; su piel era lisa, delgada y, en las zonas expuestas, de una coloración bronceada: Las mucosas no estaban pigmentadas. La tensión arterial era de 120/80 y las únicas anormalidades dignas de mención, aparte de la pigmentación eran: la atrofia testicular, la próstata apenas palpable, la disminución del vello cutáneo y la existencia de una hepatomegalia discreta y ligero aumento en la consistencia del hígado.

* Jefe de Sector, Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Profesor Asociado del Curso de Gastroenterología para Graduados. Escuela de Medicina U.N.A.M.

** Ex-médico sub-residente, Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Profesor Asociado de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis.

La alimentación del enfermo había sido normal y el único antecedente de importancia recogido fue el de alcoholismo intenso, de los 20 a los 30 años de edad.

La biometría hemática, la orina, las reacciones sero-luéticas, la urea, creatinina, ácido úrico y electrolitos plasmáticos y los exámenes coprológicos fueron normales. También resultó normal la radiografía del tórax mientras que la placa simple del abdomen demostró una discreta hepatomegalia. La glicemia en ayunas fue normal (110 mg. por ciento) pero la curva de tolerancia a la glucosa fue de tipo diabético: 152,182,171 y 152 mg. por ciento a los 30, 60, 120 y 180 minutos, respectivamente. Las pruebas de funcionamiento del hígado fueron normales (ausencia de bilirrubina directa en el suero; retención de 2 por ciento de bromosulfaleína; albúminas 4.60 y globulinas 2.80 g. por 100 c.c. de plasma), con excepción del cefalin-colesterol, cuya floculación resultó positiva 3 +. La captación del yodo radioactivo de 8 por ciento en 24 hrs. y la dosificación de yodo protéico de más de 30 gammas por 100 c.c. de plasma evidenciaron la ingestión reciente de medicación yodada por el enfermo.

Los hidroxí-17-esteroides en el plasma fueron de 11 mcgm., y se elevaron a 25 y 26 mcgm. 4 y 6 horas después de la aplicación de 20 Ul. de corticotrofina (HACT). En la orina de 24 horas los cetó-17 esteroides fueron 5.8 mg. y los hidroxí-17-esteroides fueron 5.3 mgm. y se elevaron a 16.4 y 24 mgm. respectivamente tras la administración de HACT. Por último la hormona estimulante del folículo tuvo una actividad de menos de 6 u.r.

El enfermo había sido hospitalizado con el diagnóstico de pan-hipopituitarismo pero, con los datos anteriores, se pensó que tenía *hemocromatosis*. El diagnóstico quedó plenamente confirmado con los siguientes estudios:

El *fierro sérico* se encontró con concentraciones que oscilaron entre 357 y 400 gammas por ciento; la *capacidad de fijación del fierro* fue de 0 y el *índice de saturación* de 100 por ciento.

La *biopsia de la piel* mostró epidermis adelgazada y pigmento melánico aumentado en las células de la capa basal.

La *biopsia de la mucosa gástrica*, obtenida mediante el gastroscopio operatorio, demostró moderada cantidad de pigmento férrico en la base de las glándulas (tinción de Pearls).

Por último la *biopsia del hígado*, obtenida por punción, mostró la arquitectura del órgano alterada por proliferación del tejido conjuntivo

fibroso en los espacios porta. Existía infiltración inflamatoria, proliferación de conductillos biliares y presencia de abundantes cantidades de un pigmento café amarillento que daba una reacción de azul de Prusia intensamente positiva.

COMENTARIO

El diagnóstico de hemocromatosis no deja lugar a dudas en este caso.¹ Existen la hepatomegalia, la pigmentación bronceada de la piel y la hipotrofia genital. Aunque no hay un cuadro franco de diabetes, la curva de tolerancia a la glucosa pone en evidencia la existencia de diabetes latente. El dolor de origen hepático es frecuente en los enfermos con hemocromatosis² y es interesante que, en nuestro enfermo, dio lugar a confusión y se achacó a trastornos patológicos de la vesícula y vías biliares. La insuficiencia hepática en nuestro enfermo es mínima y fue la biopsia del órgano la que demostró la presencia de las alteraciones características de esta enfermedad. Por último, conviene mencionar que las alteraciones genitales son tan importantes que en un principio hicieron pensar que el enfermo tenía, como enfermedad principal, una insuficiencia hipofisaria.

DISCUSIÓN

La hemocromatosis es una enfermedad debida a un trastorno congénito y hereditario relacionado con el metabolismo del hierro^{3,4,5}.

En el adulto existen de 4 a 5 gr. de hierro, de los cuales el 60 a 70 por ciento (3 gm.) se encuentra en la hemoglobina de los eritrocitos; el 3 a 5 por ciento (0.13 gm.) en la hemoglobina muscular, el 0.2 por ciento (8 a 10 mgm.) en las enzimas "heme" (citocromo C, catalasa, etc.); 0.1 por ciento (4 mgm.) se encuentra en la proteína plasmática que transporta al hierro (transferrina) y más o menos un 15 por ciento (0.4 a 0.8 gm.) se encuentra en la proteína que almacena al hierro (ferritina).

La *ferritina* es el compuesto que almacena al hierro. Está constituida por una proteína llamada apoferritina en cuyo seno se encuentran cuatro racimos de micelas de hidróxido de hierro. La ferritina es una proteína "de adaptación": la llegada del hierro a la célula estimula su producción.

La *transferrina* o *siderofilina* es una globulina plasmática que transporta al hierro. Usualmente sólo está saturada al 1/3 con hierro, de

modo que la concentración de este metal en el plasma es de unos 120 microgramos por ciento. Cuando la transferrina está totalmente saturada con fierro (como sucede en la hemocromatosis) el plasma contiene de 300 a 400 microgramos de fierro por ciento. Conviene recordar que el fierro no solamente es utilizado para la síntesis de la hemoglobina sino que es fundamental para numerosos procesos enzimáticos celulares.

El fierro del organismo prácticamente no es excretado. En efecto, en el hombre, las pérdidas de fierro a través de la bilis y de la descamación intestinal son de 0.5 mg. en 24 hrs. y las pérdidas a través de la piel y sus anexos, sudor y orina son de 0.3 mg. en 24 hrs. El hombre, por lo tanto, requiere 1 mg. de fierro cada 24 hrs. para mantenerse en equilibrio. La mujer pierde 28 mgm. con cada menstruación, y por lo tanto requiere 2 mgm. diarios para mantenerse en equilibrio. La mujer embarazada necesita 2 mgm. diarios y los niños necesitan 2 mgm.

La dieta normal contiene 10 a 20 mgm. de fierro de los cuales el adulto normal absorbe un 10 por ciento.

Todo lo anterior sugiere que el control de la cantidad de fierro en el organismo se hace en la puerta de entrada. Numerosas evidencias experimentales y clínicas confirman dicha impresión^{6,7}.

Se sabe, así, que el fierro sólo puede absorberse en la forma ferrosa y no en la férrica; que la absorción se lleva a cabo, esencialmente, en el duodeno, porque en segmentos más distales el metal pasa a la forma férrica; que una vez absorbido el fierro se establece un verdadero "bloqueo mucoso" que impide una absorción ulterior; que la presencia de fierro en las células de la mucosa intestinal determina que éstas produzcan apoferritina a la cual se une el fierro para formar ferritina. La concentración de ferritina en las células es paralela a la intensidad del bloqueo mucoso. Existe, pues, un verdadero mecanismo regulador y se observa cómo este mecanismo permite una mayor absorción de fierro cuando hay anemia ferropénica o cuando las demandas del metal aumentan por el embarazo o por hemorragias.

Muchos estudios^{3,8} han demostrado que en los enfermos con hemocromatosis hay una perturbación del mecanismo regulador de la absorción del fierro de modo que se absorben cantidades anormalmente altas de este metal, el cual se acumula de esta manera en los tejidos.

Ya hemos mencionado cuáles son los datos clínicos que sugieren el diagnóstico de hemocromatosis. Conviene revisar los datos de laboratorio más importantes para el diagnóstico. Existen por una parte, datos

indirectos que traducen el daño de diferentes órganos afectados: la hiperglicemia y la curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético revelan el daño a los islotes de Langerhans del páncreas; la alteración, siempre moderada, de las pruebas de funcionamiento hepático pone en evidencia el daño hepatocelular; el electrocardiograma puede demostrar alteraciones del ritmo⁹ y las alteraciones testiculares son puestas en evidencia por el descenso en la producción de los ceto-17-esteroides. La hormona estimulante del folículo suele estar elevada aunque en algunos casos es baja¹⁰.

Algunas pruebas de laboratorio traducen de una manera más directa el trastorno del metabolismo del hierro y son las siguientes:

1. El hierro sérico siempre está elevado, al mismo tiempo que la capacidad de fijación del hierro siempre es baja y con frecuencia tiene un valor de 0 y el índice de saturación es de 100 por ciento o muy cercano a él.

2. La biopsia del hígado es positiva en prácticamente todos los casos.

3. La biopsia de la mucosa gástrica¹¹ y la punción medular son positivas en casi todos los casos.

La biopsia de la piel es negativa en por lo menos la cuarta parte de los casos debido a que los depósitos férricos se distribuyen en forma irregular. A este respecto conviene recordar que la pigmentación cutánea se debe, fundamentalmente, al aumento de los pigmentos melánicos y al adelgazamiento de la epidermis.

5. Hay algunas pruebas que por difíciles o erráticas sólo mencionaremos: la hiperferremia provocada por la administración intravenosa del hierro; la hipersideruria provocada usando el etilen-diamino-tetracetato; la investigación de hemosiderina en la orina y la prueba intradérmica de Fisbach.

Los recursos terapéuticos son pobres y los resultados que con ellos se obtienen son habitualmente mediocres. Los objetivos fundamentales consisten, por una parte, en impedir la absorción exagerada del hierro y, por otra parte, en movilizar y eliminar los depósitos del metal.

La absorción del hierro puede frenarse mediante la administración de hidróxido de aluminio que eleva el pH del contenido duodenal y hace la absorción más difícil. También es útil la administración de una dieta rica en fosfatos, los cuales también disminuyen la absorción del hierro. Sin embargo estos métodos prácticamente no modifican el pa-

decimiento, el cual se debe al acúmulo de fierro durante períodos de 20 o más años.

Para movilizar los depósitos férricos se han utilizado el B.A.L.¹² y los agentes quelatantes¹³ sin ningún éxito. El único tratamiento efectivo consiste en las sangrías repetidas y existen a este respecto suficientes reportes en la literatura que demuestran la utilidad del método^{14,15,16}. La extracción de 500 c.c. de sangre significa la extracción de 250 mgm. de fierro y se ha calculado que, en el enfermo con hemocromatosis, es necesario extraer alrededor de 50 gm. del metal. Esto significa que hay que hacer 200 sangrías las que se recomienda llevar a cabo con una frecuencia de cada 7 a 10 días. Este es el tratamiento que hemos iniciado en el enfermo que ha sido objeto de la presente comunicación. La presencia de diabetes mellitus, cirrosis, o insuficiencia cardíaca obligará, naturalmente, a tratar estos trastornos de la manera habitual.

RESUMEN

Se informa de un caso de hemocromatosis idiopática y se discuten los conocimientos actuales sobre el metabolismo del fierro y sus alteraciones fisiopatológicas; el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. L'amas, R.: *Hemocromatosis*. Rev. Invest. Clin. 5:157, 1953.
2. Desforges, G.: *Abdominal pain in hemochromatosis*. New England. J. Med. 241:485, 1949.
3. Granick, S.: *En Biochemical disorders in human disease*. Thomson R. H. S. y King. E. J. New York Academic Press. 1957.
4. Hemmeler, G.: *Le metabolisme du fer*. Masson. Paris 1951.
5. Finch, S. C. y Finch, C. A.: *Idiopathic hemochromatosis*. Medicine 34: 381, 1955.
6. Callender, S. T. *Iron absorption*. Brit. Med. J. 15:5, 1959.
7. Bothwell y Col.: *The absorption of iron*. J. Lab. Clin. Med. 41:836, 1953.
8. Peterson, R. E. y Ettinger, R. H.: *Radioactive iron absorption in siderosis of the liver*. Am. J. Med. 15:518, 1953.
9. Lewis, H. P.: *Cardiac involvement in hemochromatosis*. Am. J. Med. Sci. 227: 544, 1954.
10. Warter, J. y Weil, J. P.: *Diagnostic biologique de l'hémochromatose idiopathique*. Path. Biol. 6:829, 1958.
11. Althausen, T. L., Dole, R. K. y Weiden, S. *Hemochromatosis*. A.M.A. Arch. Med. 88: 533, 1951.

12. Cachara, R, Darnis, F., Rose, J. y Schwartzmann A. *Prémiers résultats de l'utilisation du B.A.L. dans la thérapeutique de la cirrhose pigmentaire.* Arch. Biol. Med. 4:216, 1954.
13. Klotz, H. P., Avil, J., Pariente, R. y Dreux, C.: *Etude de l'élimination urinaire du fer par un chélateur (E.D.T.A.) dans une hémochromatose.* Soc. Med. Hop. Paris 24:724, 1956.
14. Davis, W. D. y Arrowsmith, W. R.: *The effect of repeated bleeding in hemochromatosis.* J. Lab. Clin. Med. 36: 814, 1950.
15. Beyers, M. R. y Gitlow, S. E.: *Metabolism of iron in hemochromatosis.* Am. J. Clin. Path 21: 349, 1951.
16. Darnis, F.: *Pathogène et traitement des hémochromatoses.* Path. Biol, 6:873, 1958.