

## SCREENING PARA LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

**Autora:** Marta Lado Castro-Rial, Residente de segundo año

**Tutor:** Ángel Asorey Carballeira

**Hospital:** Hospital Meixoeiro-CHUVI

Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss KB, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4;143(7):517-21.

Hereditary hemochromatosis is a genetic disorder of iron metabolism. Diagnosis of hereditary hemochromatosis is usually based on a combination of various genetic or phenotypic criteria. Decisions regarding screening are difficult because of the variable penetrance of mutations of the HFE gene and the absence of any definitive trials addressing the benefits and risks of therapeutic phlebotomy in asymptomatic patients or those with only laboratory abnormalities. The purpose of this guideline is to increase physician awareness of hereditary hemochromatosis, particularly the variable penetrance of genetic mutations; aid in case finding; and explain the role of genetic testing. This guideline provides recommendations based on a review of evidence in the accompanying background paper by Schmitt and colleagues. The target audience for this guideline is internists and other primary care physicians. The target patient population is all persons who have a probability or susceptibility of developing hereditary hemochromatosis, including the relatives of individuals who already have the disease.

La hemocromatosis es un trastorno producido por el depósito de hierro en algunos órganos (hígado, páncreas y corazón fundamentalmente) debido a que la absorción del mismo está aumentada. Este exceso de hierro puede llegar a causar fibrosis e insuficiencia funcional. Afecta más al hombre que a la mujer (5:1). La edad con la que se diagnostica está entre 40-60 años.(En la mujer más tarde por el efecto terapéutico de la menstruación).Es un proceso relativamente frecuente (4,5 casos por 1000 habitantes) en el que muchos son asintomáticos. Existen dos tipos de causas: genéticas (Hemocromatosis hereditaria o primaria) relacionada con una mutación en el cromosoma 6; generalmente C282Y, rara vez en H63D; y la adquirida (Hemocromatosis adquirida o secundaria) generalmente relacionada con múltiples transfusiones por cualquier etiología, anemias crónicas (talasemia mayor, sideroblástica), iatrogenia y eritropoyesis ineficaz.

En este artículo se aborda la Hemocromatosis hereditaria y se analizan las diferentes pruebas de las que disponemos para realizar el diagnóstico y screening de la misma, tratando de valorar si el beneficio del screening es mayor al riesgo. Para ello se abordan cuestiones muy concretas analizando una a una, basándose en artículos encontrados en la bibliografía existente en el momento actual. Por tanto se realizan una serie de recomendaciones acerca del tema, dirigidas al AMERICAN

COLLEGE OF PHYSICIANS en forma de guía clínica, que trata de responder a cuestiones muy directas tales como:

- 1) Frecuencia de hemocromatosis
- 2) El riesgo de daño orgánico en pacientes con hemocromatosis asintomáticos
- 3) Utilidad de las pruebas de diagnóstico de la hemocromatosis,
- 4) La eficacia del tratamiento precoz de la enfermedad para prevenir el daño orgánico
- 5) Riesgos del screening y tratamiento precoz.

#### RECOMENDACIONES:

##### Recomendación 1:

No hay suficiente evidencia para recomendar hacer o no hacer screening para la hemocromatosis (detección de mutación de C282Y) en la población general. Debido a que , aunque los pacientes homocigotos para C282Y son más propensos a tener niveles de ferritina sérica elevada y mayores porcentajes de índice de transferrina, esto no predice que pacientes desarrollarán la enfermedad.

##### Recomendación 2:

En caso de encontrar síntomas no específicos asociados con hemocromatosis, los niveles de ferritina sérica y el índice de saturación de transferrina deberían de llevarse a cabo. Pacientes con condiciones como diabetes tipo 2, arritmias cardíacas y miocardiopatías, fallo hepático, hepatomegalia, cirrosis, aumento de transaminasas, carcinoma hepatocelular, artritis, hipogonadismo o cambios en la pigmentación cutánea presentan síntomas inespecíficos pero podría justificarse pedir pruebas de detección de alteraciones del metabolismo del hierro como la ferritina sérica (valores aumentados con cifras > 200 microgr/L en mujeres o >300 microgr/L en hombres) y la saturación de transferrina (mayor de 55%).

##### Recomendación 3:

Los facultativos deberían de discutir el riesgo, beneficio y limitaciones de las pruebas genéticas en pacientes con una historia familiar de hemocromatosis o aquellos con niveles elevados de ferritina y saturación de transferrina. Antes de las pruebas genéticas, los pacientes deben ser advertidos de los beneficios y riesgos de las mismas. Debiendo incluir la discusión de tratamientos disponibles y su eficacia, el coste del mismo (1) y el impacto de la enfermedad en el paciente.

Recomendación 4:

Se necesitan más estudios para establecer un mejor diagnóstico, tratamiento y criterios pronósticos para la hemocromatosis hereditaria. La falta de información sobre la enfermedad hace complicado manejar pacientes con hemocromatosis hereditaria. No existen aún criterios definidos para estratificar los pacientes en grupos de mayor y menor riesgo de desarrollo de la enfermedad

CUESTIONES A CONTESTAR:

1) ¿Cuál es la prevalencia de la hemocromatosis hereditaria en atención primaria?

Depende de los criterios a usar para la definición ya que no existen unos claros; algunos toman las pruebas genéticas como gold standard, otros usan los niveles elevados de ferritina y saturación de transferrina. Los estudios que tomaron los criterios estrictos definidos por HERÍIS (2-3) han estimado la prevalencia desde 1 entre 357 personas a 1 entre 625 personas o incluso tan alta como 1 de cada 135 personas en la población noruega masculina.

2) En pacientes asintomáticos con hemocromatosis hereditaria, ¿cuál es el riesgo de daño de órgano diana o muerte?

La fuente de datos de The National Health and Nutrition examination Survey I (NANHES I) fueron usadas para analizar la asociación entre la saturación de transferrina y todas las causas de mortalidad (4). Los resultados demostraron que todas las causas de mortalidad aumentaron significativamente para personas que tengan una saturación por encima de 55% comparado con personas que presenten niveles bajos de saturación.

3) ¿Cómo son de útiles la determinación de ferritina e índice de saturación de transferrina a la hora de identificar pacientes con hemocromatosis hereditaria en Atención primaria?

En un estudio de Phatak y asociados en Atención primaria (5), 311 de 747 pacientes tenían niveles elevados de saturación de transferrina. La biopsia hepática fue ofrecida a 35 de esos pacientes con saturación por encima de 55% y niveles de ferritina mayores de 200 microgr/L; en 18 de 21 pacientes a los que se le realizó la biopsia se diagnosticó hemocromatosis hereditaria. Otro estudio (6) incluía 3027 pacientes con valores de saturación por encima de 50% en hombres y 60% en mujeres y niveles de ferritina por encima de 250 microgr/L. Los resultados mostraron que 235 de los pacientes tenían niveles elevados de ferritina, 139 de saturación y 44 ambos valores. Hemocromatosis hereditaria fue diagnosticada en

18 de 23 que siguieron con pruebas más avanzadas. Baer y colaboradores (7) demostraron que el corte para el diagnóstico de 500 para la ferritina sérica y 62% para la saturación identificó un subgrupo de pacientes en el cual todos los individuos presentaban hemocromatosis hereditaria.

4) ¿Es la flebotomía eficaz en reducir la morbilidad o las complicaciones en pacientes asintomáticos con hemocromatosis hereditaria?

Ninguno de los estudios (8-9) encontró evidencia que establezca claramente la flebotomía como tratamiento eficaz; sin embargo la consideran beneficiosa.

5) ¿El beneficio del screening en atención primaria para la hemocromatosis hereditaria supera al riesgo?

No existen estudios que aseguren que la flebotomía en pacientes asintomáticos pueda detener o retrasar la aparición de cirrosis. Además las implicaciones de ser un paciente asintomático pero portador tanto a nivel personal como en el ámbito sanitario (seguros privados) hay que tenerlas en cuenta (10) ya que no está aclarado del todo que acaben desarrollando la enfermedad. Por ejemplo, una limitación es la descubierta por HERÍIS study, que indica que la mutación C282Y no explica la saturación de transferrina alta y niveles altos de ferritina en personas no blancas.

## CONCLUSIONES

Los autores del artículo encontraron que no existían estudios que midieran directamente los riesgos y beneficios del screening de la hemocromatosis hereditaria. La frecuencia de daño orgánico en pacientes asintomáticos pero con la alteración genética es desconocida. No hay estudios que clarifiquen los beneficios de las sangrías rutinarias en pacientes asintomáticos que tienen hemocromatosis. Así que concluyen que cuando un doctor sospeche que un paciente pueda tener hemocromatosis, debería llegar a un diagnóstico usando pruebas analíticas mediante los niveles de ferritina y saturación de transferrina. Si los resultados de dichas pruebas fuesen anormales el paciente y el doctor deben comentar los riesgos y beneficios de las pruebas genéticas. Los pacientes con miembros en su familia con hemocromatosis deberían discutir los riesgos y beneficios del screening con su doctor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beuler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G->(C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 1769-78
2. Mc.Laren CE, Barton JC, Adams PC, Harris EL, Acton RT, Press N, et al. Hemochromatosis and Iron Overload screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care based adults. *Am J Med Sci.* 2003; 325: 53-62
3. Schmitt B, Golub R, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 522-36
4. Mous AG 3rd, Gill JM, Carek PJ. Elevated serum transferrin saturation and mortality. *Ann Fam Med* 2004; 2: 133-8
5. Phatak PD, Sham RL, Raubertas RF, Dunningan K, O'Learly MT, Braggins C, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in 16031 primary care patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 954-61
6. Niederau C, Niederau CM, Lange S, Littauer A, Abdel-Jalil N, Maurer M, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998; 128: 337-45
7. Baer DM, Simons JL, Staples RI, Rumore GJ, Morton CJ. Hemochromatosis screening in asymptomatic ambulatory men 30 years of age and older. *Am J Med* 1995; 98: 464-8
8. Niederau C, Fisher R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-19
9. Milman N, Pedersen P, Steig T, Byg KE, Graudal N, Fenger K. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001; 80: 737-44.
10. Shaheen NJ, Lawrence LB, Bacon BR, Barton JC, Barton NH, Galanko J et al. Insurance, employment and psychosocial consequences of a diagnosis of hereditary hemochromatosis in subjects without end organ damage. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1175-80