

HEMOCROMATOSIS PANCREÁTICA ADQUIRIDA

PANCREATIC ACQUIRED HEMOCHROMATOSIS

Foris Guerra Lopez¹, Iván Aldana Aldana¹, Alfonso Yanet¹, Carlos Barrera Guarín²

RESUMEN

En el presente artículo se presenta el caso de una paciente femenina de 39 años de edad, con antecedentes de anemia refractaria y enfermedad renal crónica, quien consultó el servicio de urgencias por dolor abdominal crónico agudizado, asociado a vómitos, deposiciones blandas y fiebre; en los paraclínicos se destacaba la elevación de enzimas pancreáticas; se ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital universitario de Barranquilla (Colombia), con impresión diagnóstica de pancreatitis aguda, la cual fue descartada posteriormente. Por antecedentes de múltiples transfusiones sanguíneas y correlación clínico-química se llegó al diagnóstico de hemocromatosis pancreática adquirida; cuya presentación es una variante poco frecuente en la enfermedad. Dada la imposibilidad de realizar biopsia pancreática, se realizó la confirmación diagnóstica mediante resonancia magnética nuclear y niveles séricos de ferritina y saturación de transferrina. La paciente fue tratada con quelantes de hierro y eritropoyetina obteniéndose mejoría clínica.

Palabras clave: Hemocromatosis, Trastornos del metabolismo del hierro, Ferritinas, Transferrina

ABSTRACT

In this article we present the case of a female patient aged 39 years olds, with a history of refractory anemia and chronic kidney disease who consulted the emergency department for acute chronic abdominal pain associated with vomiting, loose stools and fever; pancreatic enzyme elevation was noted in paraclinical; was admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of a university hospital in Barranquilla (Colombia), with diagnostic impression of acute pancreatitis, which was discarded later. The history of multiple blood transfusions and clinical-chemical correlation led to the diagnosis of pancreatic acquired hemochromatosis; whose presentation is a rare variant in disease. Because of the impossibility of pancreatic biopsy, diagnostic confirmation was performed by nuclear magnetic resonance and serum ferritin and transferrin saturation. The patient was treated with iron chelators and erythropoietin obtaining clinical improvement.

Keywords: Hemochromatosis, Iron metabolism disorders, Ferritins, Transferrin

Recibido: Septiembre 2 de 2014

Aceptado: Septiembre 26 de 2014

1 Residente Medicina Interna, Universidad Libre seccional Barranquilla; Hospital Universitario E.S.E. CARI alta complejidad, Barranquilla. foris21@hotmail.com

2 Médico Cirujano de la Universidad de Cartagena. Médico Internista de la Universidad de Antioquia.

INTRODUCCIÓN

En sentido estricto, el término hemocromatosis denota el trastorno producido por la acumulación patológica de hierro (Fe^{++}) en el organismo (1). El primer caso de hemocromatosis fue reportado por Trousseau en 1865 quien describió un síndrome clínico representado por diabetes, hiperpigmentación cutánea y cirrosis hepática y en 1889 Von Recklinghausen fue el primero en utilizar el término "hemocromatosis" tras descubrir que el hierro era el metal acumulado en los tejidos (2).

A pesar de que el hierro es un elemento indispensable para la vida, en exceso resulta tóxico (3). Dicho exceso de hierro puede deberse a enfermedades genéticas que afectan a la capacidad de absorción del hierro (Hemocromatosis hereditaria, genética o primaria), o bien tratarse de pacientes que sufren de anemia crónica, en los que el exceso de hierro se debe al depósito paulatino del metal procedente de transfusiones repetidas emocromatosis adquirida o secundaria) (4,5).

Las hemocromatosis adquiridas suelen afectar a jóvenes con anemias graves de origen genético y que requieren transfusión (Talasemia mayor, drepanocitosis) o a personas mayores con anemias crónicas adquiridas por "degeneración" de la médula ósea (síndromes mielodisplásicos) (5,6).

El incremento constante de los depósitos de hierro afecta al organismo, principalmente al hígado pero también al páncreas, corazón y otros órganos (6,7).

En cuanto a las transfusiones hay que tener en cuenta que en una bolsa de sangre transfundida aproximadamente hay 0,2 gramos de hierro y dado que no existen mecanismos fisiológicos para su excreción, se va acumulando progresivamente. Al cabo de 10 transfusiones (20 bolsas) la carga de hierro se acercaría a los 4 gramos, muy cerca al umbral de la toxicidad (7).

En las hepatopatías crónicas (hepatitis B y C, alcohólica, esteato hepatitis no alcohólica, porfiria cutánea tardía, derivación porto-cava), se observa

hemocromatosis, sin que se conozca el mecanismo de estos casos (8).

Debe sospecharse la enfermedad ante todo paciente con elevación de enzimas pancreáticas o hepáticas y resultados anormales en el estudio del metabolismo del hierro (Niveles de hierro y de ferritina sérica e índice de saturación de la transferrina elevados) (7-8). Sin embargo, la manifestaciones van a depender del órgano comprometido: Disminución en el crecimiento de la pituitaria, falla cardíaca, cirrosis hepática y elevación de enzimas hepáticas, y *diabetes mellitus* (compromiso pancreático) (8).

Los pacientes con sobrecarga bioquímica de hierro en los que se sospecharía esta enfermedad son aquellos en los que existiría: elevación del índice de saturación de la transferrina superior a 55%, y/o de niveles de ferritina sérica $> 2.000 \text{ ng/ml}$ y/o de hierro sérico $> 180 \mu\text{g/dl}$ (6,8).

Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar biopsia del órgano comprometido, que sirve para la confirmación y estadiaje de la enfermedad. Esta biopsia, dado que es invasiva, conlleva morbilidad y mortalidad, sólo es positiva en estadios avanzados de la enfermedad; se utiliza cada vez menos. Por ello, la única razón para efectuarla es la valoración de la lesión del órgano afectado (6,9).

Como alternativa diagnóstica sin necesidad de efectuar una biopsia hepática se han propuesto estudios de imagen como la resonancia magnética y la prueba de susceptometría magnética (6, 8).

En cuanto a la Resonancia Magnética, al tratarse de un método no invasivo, puede repetirse cuantas veces sea necesario. En las imágenes de órganos con depósito de hierro se observa una reducción de su intensidad (Aparecen más oscuros) (8).

La susceptometría magnética realizada mediante el uso de un superconductor de interferencia cuántica (SQUID), es otro método no invasivo de reciente introducción, al alcance de muy pocos centros por el alto coste del mismo, que se considera de gran

fiabilidad y precisión para la cuantificación del hierro corporal.

El tratamiento es diferente según la causa. En las hemocromatosis hereditarias consiste en las sangrías terapéuticas sistemáticas. Si no pudieran llevarse a cabo o estuvieran contraindicados (Por ejemplo en casos de anemia importante o insuficiencia cardíaca) se utilizarán los quelantes del hierro. En la hemocromatosis secundaria, el tratamiento de elección es el uso de quelante, aunque en la práctica habitual también se realizan sangrías (10,11).

La prevalencia de heterocigotos es del 10% en caucásicos, EEUU, y Europa del Este y la prevalencia en homocigotos 5 %; ahora bien, en pacientes no tratados la supervivencia de 5 a 10 años tras diagnóstico no supera el 30%, y en los pacientes tratados oscila entre el 93% a los 5 años y el 77% a los 10 años.

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años de edad con múltiples comorbilidades, antecedente de anemia de células falciforme diagnosticada al año de edad (1976), en tratamiento con ácido fólico; refractaria desde 2008, por lo cual realizó aspirado de medula ósea y se diagnosticó Síndrome Mielodisplásico, en terapia con transfusiones de 2ud GRE (Glóbulos Rojos Empacados), cada mes; hipotiroidismo, diagnosticado hacía 3 años, en tratamiento con levotiroxina.

Desde el punto de vista renal, presentaba enfermedad renal crónica estadio 5, secundaria a anemia de células falciformes; inició programa crónico de hemodiálisis en enero de 2011. Como antecedente quirúrgico solo tenía una colecistectomía hace muchos años por colelitiasis.

Acudió al servicio de urgencias por dolor abdominal difuso crónico que se agudizó en las últimas 48hr, de localización predominante en hipocondrio derecho y región periumbilical, relacionado con la ingesta, asociado a episodios eméticos de contenido alimenticio, fiebre cuantificada en 39°C; además,

refiere haber tenido durante los últimos dos días, tres o cuatro deposiciones de muy mal olor, disgregadas, pero sin elementos patológicos como sangre o mucosidades.

Al ingreso se encontraba en regular aspecto general, hidratada, sin tinte icterico en piel y mucosas, hemodinámicamente estable, con abdomen blando, depresible, levemente doloroso en epigastrio y región periumbilical. Entre los exámenes de laboratorio destacaron: amilasa de 1.750 UI/l determinada por colorimetría cinética de α -amilasa en (rango normal hasta 80 UI/l), lipasa de 170UI/l, hematocrito 20,9%, hemoglobina 7 gr/dl, recuento de leucocitos 36.250/mm³, con 84% de segmentados, velocidad de sedimentación de 6 mm/hr, calcio 7,7 mg/dl, nitrógeno ureico 39,8 mg/dl, glicemia 107 mg/dl, proteínas 7,1 mg/dL y colesterol de 101 mg/dl. En el estudio topográfico de abdomen y pelvis se evidenció moderada hepatomegalia homogénea, vesícula biliar y bazo no visualizados (autoesplenectomía), y páncreas de aspecto usual, sin colecciones (Figura 1), por lo que se decidió hospitalizar en UCI e iniciar manejo bajo impresión diagnóstica de pancreatitis aguda; las órdenes médicas incluyeron fluidoterapia más antibioticoterapia empírica, nutrición parenteral total y analgesia.

Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen que muestra páncreas de tamaño normal con impregnación homogénea en paciente con clínica de pancreatitis aguda



Fuente: Archivos Clínicos Hospitalarios

Bajo las medidas anteriores se evidenció adecuada respuesta clínica en las primeras 72 horas de tratamiento: Se documentó ausencia de dolor, cese de la fiebre y la diarrea y disminución de la leucocitosis. Llamó la atención la tendencia al ascenso de la curva de enzimas pancreáticas.

Ante este hallazgo, se determinaron las enzimas pancreáticas seriadas cada 8hr, lo cual confirmó amilasemia en aumento: 2.370 UI/l, 3.793 UI/l, 4.070UI/l, 4.372UI/l al cuarto, sexto, octavo y décimo día respectivamente, después de mejoría clínica. También se halló aumento de la lipasa sérica (273 UI/l), se amplió el estudio, orientando las pruebas complementarias con el fin de descartar posibles causas de pancreatitis. Los triglicéridos, el colesterol y las inmunoglobulinas estuvieron normales. Los anticuerpos anti-ADN, ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), ASCA (anti-*Saccharomyces Cerevisiae*), y anticuerpo lúpico fueron negativos.

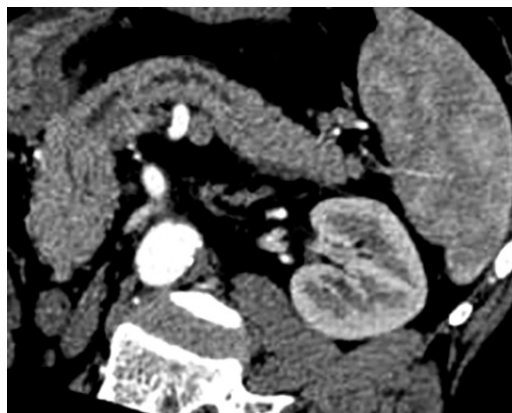
Se realizó ecografía abdominal en la que no hay evidencia de litiasis biliar, muestra páncreas de aspecto usual, sin colecciones peripancreáticas. Dentro de estos estudios se destacó como hallazgos importantes, moderada hepatomegalia, cambios nefropáticos parenquimatosos crónicos y no se visualiza vesícula ni el bazo.

Como no se había documentado la etiología de la pancreatitis aguda se pensó que esta podría estar inducida por fármacos que recibía la paciente y esta causa fue excluida, debido a que se le suspendieron todos los fármacos y los niveles de enzimas pancreáticas persistían elevados.

Desde el diagnóstico de anemia refractaria secundaria a síndrome mielodisplásico y a enfermedad renal crónica en el 2008 la paciente requirió transfusiones periódicas frecuentes (75 transfusiones en 5 años), para intentar mantener cifras de hemoglobina entre 9 - 10gr/dl. Clínicamente destacaba hiperpigmentación cutánea con astenia marcada, y analíticamente

mostraba cifras de hemoglobina de 5,6 gr/dl, hierro sérico 54,8µg/dl, saturación de transferrina de 62% y niveles de ferritina elevados (> 2.000 µg/l), esto asociado a alteración de las pruebas de amilasa y lipasa, se sospecha el diagnóstico de hemocromatosis pancreática. Dada la imposibilidad de realizar biopsia pancreática por múltiples comorbilidades y alta morbilidad del procedimiento, se realizó la confirmación diagnóstica mediante resonancia magnética nuclear (RMN), y se presentó una leve hipointensidad a nivel pancreático y ligera hepatomegalia (Fig. 2), que asociado a hallazgos clínicos y paraclínicos de paciente son compatibles con hemocromatosis pancreática.

Figura 2. RMN de páncreas: Leve hipointensidad a nivel pancreático y ligera hepatomegalia.



Fuente: Archivos Clínicos Hospitalarios

Por último, cabe resaltar la persistencia de hiperglicemia basal a pesar de la mejoría clínica sostenida, sumado a HbA1c mayor que 6,5%, por lo que se hizo diagnóstico de *Diabetes mellitus* tipo 2, hallazgo frecuente en los pacientes con hemocromatosis pancreática.

Una vez sustentado el diagnóstico de hemocromatosis pancreática, se inició tratamiento con deferoxamina a dosis de 5 mg/kg durante las sesiones de hemodiálisis, sumado a eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), a dosis de 30 U/kg/día por sesión de diálisis (3 sesiones por semana), ajustándose posteriormente según las cifras de hemoglobina. Pero persistió la

necesidad de transfusiones periódicas y, con ello, la sobrecarga férrica.

A los 4 meses de seguimiento el paciente no ha presentado dolor abdominal, con óptimos niveles de hemoglobina (8,1gr/dl), para su patología de base y niveles de enzimas pancreáticas que aunque no han llegado a su estado normal siguen en descenso (amilasa: 912UI/l, lipasa 110UI/l).

DISCUSIÓN

La hemocromatosis es una afección que se presenta cuando el cuerpo absorbe demasiado hierro (1,3). El cuerpo no tiene una manera natural para eliminar por sí mismo el exceso de hierro y lo almacena en sus tejidos, articulaciones, hígado, páncreas, riñones y corazón (1).

La hemocromatosis adquirida se puede desarrollar producto de enfermedades hepáticas crónicas o afecciones a la sangre. La ingesta excesiva de hierro a través de vitaminas, medicamentos o de los alimentos con un alto contenido de hierro que pueden causar hemocromatosis temporal

Con frecuencia, por diversos motivos, el diagnóstico se retrasa. En los casos de la hemocromatosis, los síntomas iniciales, que incluyen fatiga generalizada, dolor articular, dolor abdominal, pérdida de peso, disminución del apetito sexual y piel bronceada, son muy sutiles y poco específicos. A este respecto, el hígado suele ser el primer órgano vital afectado. Además, el 25% de los pacientes con la enfermedad presentan Diabetes mellitus, el 15% tiene alteraciones cardíacas y en más de la mitad hay presente alguna artropatía, sobre todo en hombros, muñecas, caderas y rodillas.

En cuanto al tratamiento en los casos de hemocromatosis secundaria o adquirida a causa de la acumulación de hierro generalmente ocasionado por transfusiones periódicas, se debe recurrir al uso de quelantes del hierro, por los que un agente se

une al hierro del organismo y de los tejidos y ayuda a eliminarlo a través de la orina y/o de las heces.

En esta ocasión nos encontramos ante un reto diagnóstico de una paciente femenina, mestiza, en la cuarta década de la vida que por las características clínicas, ferritina sérica elevada, índice de saturación de la transferrina de 62%, daño pancreático y buena respuesta al tratamiento, cumple con los criterios de sobrecarga de hierro. Aunque todo un reto, este caso, que en un principio se direccionó como una pancreatitis fue diagnosticado en una fase tardía de la enfermedad, la cual se presenta con disfunción multi-orgánica que afecta su pronóstico de vida. Sin embargo, un hecho importante es la excelente respuesta al tratamiento con quelantes de hierro como la desferoxamina y los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Con relación al caso que presentamos, cabe mencionar que a pesar de ser muy infrecuente en nuestra población, presentó la triada clásica de la enfermedad en estadios avanzados consistente en cirrosis, Diabetes mellitus e hiperpigmentación cutánea lo que conjuntamente con los datos de laboratorio, ayudó a orientar el diagnóstico, ante el impedimento de la biopsia para confirmación histopatológica, pero de igual forma se utilizaron métodos indirectos y seguros como la resonancia magnética nuclear, la cual produjo datos muy confiables y similares a los mencionados en la literatura mundial.

La evolución del paciente fue la esperada, teniendo en cuenta las múltiples comorbilidades que presentaba. Un aspecto que llama la atención es la falta de estudios paraclínicos preliminares a la etapa aguda del caso, que de una u otra forma hubiesen podido sospechar el compromiso a nivel multiorgánico. Por eso, para concluir, es prioritario ser cuidadoso en los casos de anemia refractaria, o en cualquier patología que requiera múltiples transfusiones sanguíneas, porque esto puede conducir a un cuadro de hemocromatosis secundaria o adquirida, la cual,

a pesar de ser muy esporádica en nuestro medio, siempre es necesario sospechar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pietrangelo A. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatology*. 2010;53:3-22.
2. Himmelmann A, Fehr J. Cloning of the hereditary hemochromatosis gene: Implications for pathogenesis, diagnosis, and screening. *J Lab Clin Med*. 1999; 133: 229-236.
3. 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;54:328-43.
4. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358:221-30.
5. Hammami S, Ghedira L, Hadded S, Chouchane S, Ben Meriem Ch, Gueddiche MN. Co-occurrence pulmonary hemosiderosis with coeliac disease in child. *Respir Med*. 2008;102:935-6.
6. Edwards C.Q. Hemochromatosis. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11ª ed.; chapter 30. Lippincott. Philadelphia: Williams, and Wilkins; 2004.
7. Brissot P, Troadec M, Bardou-Jacquet E, Le Lan C., Jouanolle A., Deugnier Y, et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Reviews*. 2008; 22: 195-210.
8. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. Hemochromatosis. *Sleisenger y Fordtran, Enfermedades digestivas y hepáticas, Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 8.ª edición. Madrid: Ed. Elsevier Saunders; 2008.
9. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. 7.ª edición. Madrid: Elsevier; 2005.
10. Porter JB, Cohen A, Agaoglu L, Ganser A, Cappellini MD, Maseruka H, et al. Long-Term Effects of Deferasirox (Exjade®, ICL670) on Serum Ferritin: Outcome of Dose Adjustments in Achieving Maintenance or Reduction in Body Iron Stores. Poster presented at ASH 2006. *Blood*. 2006;108(11).
11. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:277–87.