

Hemocromatosis: impacto cognitivo y psicosis. A propósito de un caso.

Hemocromatosis: cognitive impact and psychosis. About a case.

José Juan Tascón Cervera (1), María Herrera Muñoz (2),
Juan Fernando Dorta González (1), Andrés Leandro Sánchez Pavesi (1),
Lucía Povedano García (1), Fernando Jesús García Gómez-Pamo (1).

1. MIR Psiquiatría – Hospital Universitario de Canarias.

2. Enfermera Especialista en Salud Mental, Complejo Hospitalario Univ. N^º 3^a de la Candelaria.

Resumen: Algunas enfermedades por depósito como la enfermedad de Wilson o la hemocromatosis se han sugerido como causa de psicosis. Sin embargo, existen pocos estudios que hablen acerca de la relación entre hemocromatosis y psicosis, así como del impacto en la función cognitiva de esta patología. Exponemos el caso de un varón de mediana edad, portador del gen de hemocromatosis que presenta un episodio psicótico agudo y síntomas compatibles con deterioro cognitivo leve. Revisamos artículos, casos clínicos y demás bibliografía acerca del impacto cognitivo de esta patología y su relación con la psicosis, y planteamos como diagnóstico diferencial síntomas neuropsiquiátricos secundarios a hemocromatosis. Concluimos en que son necesarios más estudios.

Palabras clave: Hemocromatosis, Psicosis, Deterioro cognitivo.

Abstract: Some deposit diseases like Wilson's disease or hemochromatosis have been suggested as a cause of psychosis. However, there are few studies that investigate the relationship between hemochromatosis and psychosis, as well as its impact on cognitive function. We present the case of a middle-aged man, who carries the hemochromatosis gene and presents an acute psychotic episode and symptoms compatible with mild cognitive impairment. We have reviewed articles, case reports and and other bibliography about the cognitive impact of this pathology and its relationship with psychosis, and we propose as a differential diagnosis neuropsychiatric symptoms secondary to hemochromatosis. We conclude that further studies are needed.

Keywords: Hemochromatosis, Psychosis, Cognitive impairment.

Introducción

Algunas enfermedades por depósito se han establecido como causa de episodios psicóticos, debido a la formación de acúmulos en SNC. Entre ellas, figura la hemocromatosis, patología que se ha sugerido como una posible causa de psicosis

secundaria (1). Sin embargo, existen en la actualidad pocos estudios que hablen de esta relación o del impacto en la función cognitiva de la hemocromatosis, más aún si lo comparamos con otras enfermedades por depósito como la enfermedad de Wilson (2).



La hemocromatosis es una enfermedad que se caracteriza por el acúmulo de depósitos de hierro en tejidos corporales en los que, en condiciones normales, no debería depositarse. A consecuencia de esto, se produce una lesión y fibrosis tisular de determinados órganos como pueden ser el hígado, el corazón o el páncreas (3). Puede ser primaria, cuyo diagnóstico es genético, o secundaria a otras patologías como anemia, talasemia o a algunas enfermedades hepáticas e incluso transfusiones(4).

Aunque cada vez se producen más diagnósticos, sigue tratándose de una patología infradiagnosticada (5). Aproximadamente, afecta a una de cada 300 personas, si bien una de cada 20 o 25 personas puede portar el gen(6). Se trata de una patología que es 10 veces más frecuente en varones, ya que se ha sugerido que las pérdidas menstruales protegen respecto al acúmulo de hierro, lo cual deriva en una menor expresión de la enfermedad en mujeres(3). El diagnóstico clínico suele realizarse a partir de los 40 años en hombres, mientras que en mujeres suele aparecer posterior a la menopausia (7).

Determinados parámetros de laboratorio pueden ser sugestivos de hemocromatosis, como un índice de saturación de la transferrina elevado(IST) (>50% en hombres, >40% en mujeres), niveles elevados de ferritina (>300 ng/ml en hombres, >200 ng/ml en mujeres), así como elevación de las transaminasas hepáticas (8). La ferritina es un marcador muy sensible, pero tiene baja especificidad. Ante una ferritinemia aumentada con IST normal, el diagnóstico más frecuente es de síndrome metabólico, inflamatorio o consumo excesivo de alcohol, mientras que una IST aumentada con ferritina normal puede ser un marcador precoz de desarrollo de hemocromatosis (9).

Por otro lado, algunos síntomas físicos pueden hacernos sospechar de hemocromatosis, como una fatiga inexplicable, cirrosis o fallo hepático, disfunción cardíaca, diabetes mellitus tipo 2, hipogonadismo, disfunción eréctil o disminución de la libido, artropatías, piel hiperpigmentada o fallos cognitivos(10). También otras patologías como la porfiria cutánea tarda pueden sugerir una manifestación de hemocromatosis (11).

En cualquier caso, es de vital importancia realizar una historia clínica completa prestando aten-

ción a toda la sintomatología. Algunas de las manifestaciones clínicas de sobrecarga de hierro más frecuentes son las siguientes:

- Sobrecarga hepática de hierro: suele ser donde primero se acumulan los depósitos. Puede producirse hepatomegalia, aumento de transaminasas hepáticas, fibrosis o cirrosis hepática e incluso hepatocarcinoma (8). El consumo de alcohol (12) o el virus de la hepatitis C (13) se asocian a peor pronóstico.
- Sobrecarga cardíaca de hierro: puede producir miocardiopatía dilatada, disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca o trastornos en la conducción cardíaca (14).
- Órganos endocrino: la sobrecarga puede producirse en el páncreas, produciéndose Diabetes Mellitus tipo 2 (15). También estos acúmulos pueden depositarse a nivel hipofisario, produciendo de este modo una disminución de la producción de hormonas tróficas, lo que puede derivar en un hipogonadismo secundario (niveles bajos de testosterona, disminución de la libido y disfunción eréctil en hombres, amenorrea en mujeres aunque de forma menos frecuente), así como hipotiroidismo secundario(16). No obstante, en autopsias se ha comprobado que el tiroides puede verse afectado también de manera primaria, directamente por infiltración férrica en la propia glándula, causando incluso daño en el epitelio folicular, inflamación linfocítica, fibrosis y destrucción de las células foliculares(17).
- Sistema nervioso central: Los síntomas incluyen deterioro cognitivo, dificultades para la marcha, ataxia cerebelosa y disfunción extrapiramidal o enfermedad de Parkinson (18). También se ha encontrado en algunas mutaciones asociación con determinadas enfermedades como Esclerosis Lateral Amiotrófica (19). También se ha sugerido como posible causa de psicosis (1).
- Artropatías: artritis y artralgiás, principalmente en extremidades superiores (20), hallazgos radiológicos similares a enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (21). Además, debido a la disfunción endocrina por hipopituitarismo, puede producirse una disminución de la densidad ósea(16).
- Otras manifestaciones inespecíficas: piel hiperpigmentada, fatiga inexplicable y en ausencia

de anemia, apatía (7), sarcopenia, dolor crónico, fragilidad (22).

No obstante, el diagnóstico definitivo de la hemocromatosis primaria ha de realizarse mediante test genético, siendo la mutación más frecuente la homocigosis C282Y del gen HFE, situado en el cromosoma 6. Otras mutaciones, como la heterocigosis conjunta C282Y y H63D, la S65C, la delección homocigótica del gen HFE pueden producir hemocromatosis(23). Incluso, pacientes heterocigotos para C282Y, y por tanto portadores de la mutación, pueden presentar manifestaciones clínicas de sobrecarga de hierro (24).

Hoy en día, es una recomendación que los familiares de primer grado asintomáticos de pacientes con diagnóstico de hemocromatosis se sometan a un estudio genético, para comprobar si son o no portadores de la mutación en el gen HFE(5).

Caso clínico

Se trata de un paciente varón, de 51 años de edad, casado, con hijos y activo laboralmente. Entre sus antecedentes médico-quirúrgicos destaca un oncocitoma renal en riñón derecho, intervenido mediante nefrectomía en el año 2011. Además, se encuentra en seguimiento por Hematología por una eritrocitosis y es portador del gen de la hemocromatosis C282Y, habiendo tenido valores de IST de 70% en el pasado y realizándose sangrías terapéuticas cada 6 meses en la actualidad.

Entre sus antecedentes psiquiátricos figura un ingreso en unidad de agudos en el año 2017, con diagnóstico al alta de episodio psicótico agudo. El cuadro se caracterizó por presentar ideas delirantes de daño y perjuicio centradas en el entorno vecinal, con quien mantenía problemática con base real, así como autorreferencialidad y alucinaciones auditivas que generaron evidente repercusión emocional y conductual. Se inició tratamiento con aripiprazol, y la evolución del cuadro fue adecuada, revirtiendo la sintomatología y siendo dado de alta de la planta de psiquiatría a los 11 días de ingreso. Durante su estancia hospitalaria se realizan diversas pruebas complementarias:

- TAC craneal: no se evidenciaron signos de sangrado u ocupación intracraneal ni alteraciones significativas de la densidad el parénquima cerebral.

- Analítica de laboratorio:

- Hemoglobina 18,1 g/dl. Creatinina 1,30 mg/dl.
- Resto de valores sin alteraciones.

El paciente continuó seguimiento en consultas externas de psiquiatría hasta el año 2019, cuando fue dado de alta tras iniciar disminución progresiva de la medicación neuroléptica y sin apreciarse signos de recaída.

Posteriormente, no se evidenció nueva sintomatología psicótica y el paciente mantuvo vida normal, tanto en lo familiar como lo laboral, siendo confirmada esta información por sus familiares. Sin embargo, en abril de 2020, el paciente ingresa de nuevo en unidad de agudos. En este momento presenta ideas delirantes de daño y perjuicio hacia sus vecinos, similares a las del ingreso anterior. Además, refiere alucinaciones auditivas y fenómenos del primer rango en forma de transmisión y lectura del pensamiento. Sus familiares comentan que la reaparición de la sintomatología psicótica ha sucedido en el último mes de manera progresiva hasta hacerse incontenible. Se muestran preocupados ya que el paciente ha presentado fallos de memoria que han ido en aumento, especialmente en lo que a la memoria inmediata y a corto plazo respecta, además de alguna conducta desorganizada ocasional, compatible con un posible deterioro cognitivo leve incipiente. Se inicia tratamiento anti-psicótico con aripiprazol dados los antecedentes de buena respuesta, y se realizan una serie de pruebas complementarias:

- Analíticas hospitalarias:

- Hemoglobina: 18,1 g/dl.
- GOT 42 U/L. GGT 50 U/L. Bilirrubina indirecta 2.0 mg/dl. Bilirrubina directa; 0.8 mg/dl.
- Glucemia 123 mg/dl.
- Índice de Saturación de la Transferrina: 41.7%. Ferritina 145 ng/ml.
- Creatinina: 1.51 mg/dl.
- TSH 4.4800 microU/L. T4 libre con valores dentro de la normalidad.



- TAC craneal: sin hallazgos patológicos.
- RMN craneal: Algunos focos aislados de hiperseñal en T2 y FLAIR a nivel subcortical frontal bilateral. Resto dentro de la normalidad.

Durante las tres semanas de ingreso disminuyó de manera progresiva la intensidad de la sintomatología, por lo que se procedió al alta con diagnóstico de episodio psicótico agudo.

Discusión

En cuanto al diagnóstico diferencial, planteamos varias posibilidades:

- Que se trate de un episodio psicótico agudo, similar al de 2017, y por tanto dos episodios psicóticos aislados. A su favor jugaría la recuperación completa entre los años 2017 y 2020.
- Que se trate de un trastorno psicótico crónico, pendiente de filiar según la evolución.
 - > Tipo esquizofrenia: Encajaría con algunos de los síntomas positivos como las alucinaciones auditivas o los fenómenos del primer rango. Sin embargo, la edad, la conservación de su personalidad, la ausencia de síntomas negativos o los fallos cognitivos pondrían en duda este diagnóstico.
 - > Tipo trastorno por ideas delirantes: Ya que suele aparecer en personas de edad mediana o avanzada y explicaría la conservación de la personalidad del paciente y la adecuada funcionalidad que ha presentado hasta ahora, además de la convicción plena y la repercusión de las ideas delirantes. Por otro lado, las alucinaciones auditivas o los fenómenos de transmisión y lectura del pensamiento no son habituales en esta patología.
- Que se trate de un trastorno mental orgánico, dados los antecedentes médicos en paciente portador de mutación para la hemocromatosis, que es la alternativa diagnóstica que exponemos.

Por tanto, planteamos como posibilidad diagnóstica síntomas neuropsiquiátricos secundarios en paciente portador de mutación para la hemocromatosis.

En un caso clínico publicado en el año 2012, se estudia el caso de un paciente cercano a los 50 años, con antecedentes personales de dolor crónico lumbar tras haber sufrido caída en la infancia sin pérdida de conciencia y sin antecedentes psiquiátricos de interés. El paciente refiere excesivo cansancio, incremento de dolor lumbar de base, náuseas ocasionales y disfunción eréctil. Tanto él como su mujer relataron fallos cognitivos de progresiva aparición, que se habían incrementado en el último año, con disminución de la capacidad de atención, episodios de aparente desconexión/disociación, fallos mnésicos, dificultad para nuevos aprendizajes y cierta confusión y desorganización en algunas de sus conductas. Además, su mujer comentó ideas de perjuicio centradas en que ella estaba tratando de engañarle o esconderle cosas. Una vez se diagnosticó de hemocromatosis y comenzaron las sangrías periódicas, su función cognitiva mejoró (25).

En otro caso clínico publicado en el año 2015, se aborda el caso de un varón de 70 años de edad, con antecedentes médicos de Diabetes Mellitus, insuficiencia renal, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca y sin antecedentes psiquiátricos de interés. Ingresa por cuadro de ideación delirante de daño y perjuicio con el entorno familiar y autorreferencialidad, además de interpretaciones de sensaciones somáticas con gran repercusión emocional y conductual. A la exploración se observa ligero temblor distal en miembros superiores, así como deterioro cognitivo, sintomatología depresiva e hipoactividad. Se plantea como diagnóstico diferencial patología orgánica vs psiquiátrica, dada la edad del paciente y la ausencia de antecedentes psiquiátricos. Se realiza RMN, donde se objetivan lesiones sugestivas de hemocromatosis (26).

En nuestro caso, llama la atención la sintomatología referida tanto por el paciente como por su familia de fallos mnésicos y de atención, compatibles con un leve deterioro cognitivo incipiente en paciente que se encuentra en la sexta década de la vida. Esto apoyaría nuestro diagnóstico diferencial de síntomas neuropsiquiátricos secundarios a enfermedad orgánica.

También los valores analíticos, en los que se aprecian transaminasas hepáticas ligeramente aumentadas e hiperbilirrubinemia jugarían a fa-

vor de este diagnóstico. Resulta llamativa también la elevación de la TSH y de la glucemia, valores que en analíticas anteriores se encontraban dentro de la normalidad, así como el incremento de la creatinina sérica respecto a valores previos.

En cuanto a las pruebas de imagen, en resonancia magnética se objetivan algunos focos aislados de hiperseñal en T2 y FLAIR a nivel subcortical frontal bilateral. La causa más frecuente de este tipo de lesiones es mediante daño microvascular crónico. No obstante, en pacientes menores de 75 años debe considerarse patológico(27), y especialmente en este caso ya que el paciente no cuenta con antecedentes de Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus u otros factores de riesgo cardiovascular(28). Además, las enfermedades por depósito también pueden producir lesiones en sustancia blanca (27).

Por último, se ha sugerido que los depósitos de hierro a nivel cerebral pueden alterar o incluso destruir los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos (26), lo cual explicaría la peor respuesta al tratamiento antipsicótico en comparación con el ingreso previo.

Conclusión

Únicamente la evolución a nivel ambulatorio y el tiempo aclararán el diagnóstico y el pronóstico de nuestro paciente. No obstante, consideramos que existen pocos estudios que evalúen el impacto cognitivo de la hemocromatosis, por lo que creemos que resultaría interesante una mayor investigación acerca de este tema.

Contacto

José Juan Tascón Cervera ✉ jtascerc@gobiernodecanarias.org
Hospital Universitario de Canarias • Carretera Ofra S/N
38320 La Cuesta • Santa Cruz de Tenerife

Bibliografía

1. Jiménez MR. *Manual de Urgencias*. Ed. Médica Panamericana; 2010. 954 p.
2. Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis*. agosto de 2011;31(3):245-59.
3. Castrillo JMA, Álvarez EV. *Hematología Clínica*. Temas de Patología Médica. Universidad de Oviedo; 2005. 372 p.
4. Hemocromatosis [Internet]. National Library of Medicine. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/hemochromatosis.html>
5. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver Diseases. *Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*. julio de 2011;54(1):328-43.
6. Rodrigo L. Hemocromatosis hereditaria. *Rev Esp Enfermedades Dig*. noviembre de 2006;98(11):883-883.
7. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician*. 1 de febrero de 2013;87(3):183-90.
8. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, Tsochatzis E, Griffiths WJH, British Society for Haematology. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol*. 2018;181(3):293-303.
9. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol*. mayo de 2015;37 Suppl 1:25-30.



10. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol.* 1994;356:293-302.
11. Ramírez-Santos A, González-Vilas D, García-Gavín J, Concheiro J, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Porfiria cutánea tarda y hemocromatosis en España. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* mayo de 2009;100(4):329-31.
12. Irving MG, Halliday JW, Powell LW. Association between alcoholism and increased hepatic iron stores. *Alcohol Clin Exp Res.* febrero de 1988;12(1):7-13.
13. Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* mayo de 2002;36(5):687-91.
14. Easley RM, Schreiner BF, Yu PN. Reversible cardiomyopathy associated with hemochromatosis. *N Engl J Med.* 26 de octubre de 1972;287(17):866-7.
15. Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol.* enero de 2010;6(1):26-33.
16. Walton C, Kelly WF, Laing I, Bu'lock DE. Endocrine abnormalities in idiopathic haemochromatosis. *QJ Med.* 1983;52(205):99-110.
17. Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. *Arch Intern Med.* octubre de 1983;143(10):1890-3.
18. Costello DJ. Concurrent hereditary haemochromatosis and idiopathic Parkinson's disease: a case report series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 de abril de 2004;75(4):631-3.
19. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology Baltim Md.* octubre de 2007;46(4):1071-80.
20. Heiland GR, Aigner E, Dallos T, Sahinbegovic E, Krenn V, Thaler C, et al. Synovial immunopathology in haemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis.* junio de 2010;69(6):1214-9.
21. Axford JS, Bomford A, Revell P, Watt I, Williams R, Hamilton EB. Hip arthropathy in genetic hemochromatosis. Radiographic and histologic features. *Arthritis Rheum.* marzo de 1991;34(3):357-61.
22. Tamosauskaite J, Atkins JL, Pilling LC, Kuo C-L, Kuchel GA, Ferrucci L, et al. Hereditary Hemochromatosis Associations with Frailty, Sarcopenia and Chronic Pain: Evidence from 200,975 Older UK Biobank Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 15 de 2019;74(3):337-42.
23. Kanwar P, Kowdley KV. Metal storage disorders: Wilson disease and hemochromatosis. *Med Clin North Am.* enero de 2014;98(1):87-102.
24. Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med.* 12 de diciembre de 1996;335(24):1799-805.
25. Brown S, Torrens LA. Ironing out the rough spots - cognitive impairment in haemochromatosis. *Case Rep.* 3 de julio de 2012;2012(jul02 1):bcr0320126147-bcr0320126147.
26. Fashho Rodríguez E. *VI Encuentros en Psiquiatría. Conducta Suicida.* BibliotecaOnline SL; 2015. 543 p.
27. Nieto Parga A. Estudio mediante Resonancia Magnética de las enfermedades de la sustancia blanca. 2014;1786 words.
28. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria.* diciembre de 2011;43(12):668-77.

• Recibido: 10/7/2020.

• Aceptado: 11/11/2020.