

## PRESENTACIÓN DE CASO

# HEMOCROMATOSIS COMO CAUSA DE CIRROSIS EN COSTA RICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Maikel Vargas Sanabria \*  
Fernando Brenes Pino +

### RESUMEN:

Se presenta el caso de un paciente masculino de 63 años con historia de hepatopatía crónica evolucionada en estadio de cirrosis. Durante su control médico y su último internamiento no se logró dilucidar su etiología. Al realizársele la autopsia hospitalaria se demostró la presencia de hierro en hígado, páncreas, miocardio y mucosa gástrica con tinciones histoquímicas. Al correlacionar este hallazgo con el cuadro clínico y los hallazgos de laboratorio se demostró que el origen de la cirrosis fue una hemocromatosis primaria. Se debe recordar que en el hemisferio occidental la hemocromatosis primaria es una causa de hasta 5 % de las cirrosis y por ello el clínico y el anatomopatólogo debe tenerla en cuenta en sus diagnósticos diferenciales, pues su tratamiento es sumamente sencillo.

### PALABRAS CLAVE:

Cirrosis hepática, hemocromatosis primaria y secundaria, hemosiderosis, gen HME, transferrina, ferritina, hierro sérico, diabetes bronceada.

### ABSTRACT:

We report a case of a 63 year old male patient with history of chronic hepatopathy with cirrhosis. During his medical control and last hospitalization no cirrhosis etiology was found. On autopsy, excess iron was found with histochemical stains in liver, pancreas, myocardium and gastric mucosa. These findings, along with the clinical history and laboratory tests, showed that the origin of cirrhosis was primary hemochromatosis. In occidental hemisphere, primary hemochromatosis is the cause of 5% of cirrhosis, and because of this, the clinicians and pathologists must have this disease in their differential diagnosis, since it has a simple treatment.

### KEY WORDS:

Hepatic cirrosis, primary and secondary hemochromatosis, hemosiderosis, HME gene, transferrin, ferritin, serum iron, bronzed diabetes.

\* Médico Forense y estudiante de segundo año de anatomía patológica. Poder Judicial / Hospital México, Costa Rica. Profesor Adjunto, Departamento de Anatomía, Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: mvargassa@gmail.com  
+ Médico Patólogo, Hospital México, Costa Rica. Presidente de la Asociación de Patólogos de Costa Rica (APACO)

Recibido para publicación: 05 de abril de 2011. Aceptado: 08 de junio de 2011.

## **Introducción**

La cirrosis constituye el estadio final de la enfermedad hepática crónica y se sitúa entre las primeras diez causas de muerte en el mundo occidental. La distribución aproximada de su etiología en este hemisferio es la siguiente: alcohólica de 60 a 70 %, secundaria a hepatitis viral 10 %, por enfermedades biliares 5 a 10 %, por hemocromatosis primaria 5 % y de etiología no determinada (criptogénica) de 10 a 15 % <sup>(1)</sup>. Evidencia reciente sugiere que la esteatohepatitis no alcohólica es responsable de un porcentaje significativo de los casos de cirrosis criptogénica <sup>(2)</sup>. En Costa Rica la cirrosis produjo 146 decesos en el 2010, 46 de ellos secundarios a alcohol y el resto agrupados en una categoría que no especificó su etiología <sup>(3)</sup>.

Por su parte, la hemocromatosis se define como una acumulación excesiva de hierro en el organismo, la mayoría del cual se deposita en órganos parenquimatosos como el hígado y el páncreas <sup>(4)</sup>. Se clasifica en dos categorías: la hereditaria, que es un trastorno de transmisión homocigota recesiva <sup>(1)</sup>, también llamada primaria <sup>(5)</sup>. La otra categoría, la secundaria, conocida también como hemosiderosis <sup>(4)</sup> puede originarse por sobrecarga de hierro, eritropoyesis ineficaz con aumento de la actividad eritroide, aumento de ingesta oral de hierro, atransferrinemia congénita y por enfermedad crónica hepática <sup>(1)</sup>. Sin embargo, resulta sencillo hacer el diagnóstico diferencial entre ambas, no sólo genéticamente –que puede resultar oneroso–, sino morfológicamente a través de tinciones histoquímicas <sup>(6)</sup>.

En la hemocromatosis primaria el gen más frecuentemente afectado es el HFE, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 en 6p21.3 <sup>(1)</sup>. Con menor frecuencia puede haber otros genes involucrados como HJV, HAMP, TfR2 y FPN que producen variaciones en el fenotipo de la enfermedad <sup>(6)</sup>, sobre todo casos más graves. Se debe entender el proceso fisiológico de absorción de hierro para entender la patogenia de esta enfermedad. El HFE es una molécula semejante al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I, producto del gen homónimo mencionado.

Esta molécula forma un complejo con la  $\beta_2$ -microglobulina y el correceptor de transferrina (TfR), producto también de otro de los genes mencionados, en la superficie basolateral de la membrana celular de los enterocitos del fondo de las criptas del intestino delgado. Este complejo tiene la capacidad de unirse a la transferrina circulante y acto seguido generar un proceso de endocitosis. Ya dentro de la célula el hierro se libera en el citoplasma y sus niveles regulan hacia abajo la cantidad de proteínas reguladoras de hierro (IRP) que tienen la capacidad de inducir la transcripción de los genes de varias proteínas necesarias para la absorción intestinal de hierro de la dieta. Estas proteínas son Dcybt (citocromo B duodenal, una reductasa férrica luminal), DMT1 (transportador de metal divalente 1, que permite la entrada de hierro en la membrana apical del enterocito), ferritina (proteína citoplasmática de unión a hierro) y FP1 (ferroportina 1, que permite la salida de hierro por la membrana basolateral para que se una a la transferrina circulante), las cuales se encuentran en los enterocitos de las vellosidades, que han madurado desde el fondo de las criptas. De modo que una mutación en el gen de HFE evita el censado de niveles circulantes altos de hierro por las células epiteliales crípticas, llevando a una expresión descontrolada de estas cuatro proteínas <sup>(1)</sup> y a la absorción descontrolada de hierro que, a falta de un mecanismo eficaz de excreción en el ser humano, se acumula produciendo las manifestaciones clínicas de la hemocromatosis.

## **Presentación del caso**

Se trató de un paciente masculino de 63 años, profesional, con antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial en ambos padres y de diabetes mellitus en la madre. Negó tabaquismo, etilismo o consumo de otro tipo de drogas. Con antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 20 mg. por día y de diabetes mellitus de un año de evolución en tratamiento con metformina 600 mg. al día. No había antecedente de internamientos previos. Se presentó con historia de dos días de evolución de diarrea, vómitos y alteración el estado de conciencia. Consultó en una clínica periférica

donde se le anota al examen físico de ingreso obnubilado, desorientado, con escasa respuesta al estímulo, con deshidratación moderada y un tacto rectal positivo por melena, razón por la cual se decide trasladarlo al hospital central de referencia. Ingresó ese mismo día al Hospital México. Requirió intubación endotraqueal por un patrón respiratorio irregular y desaturación de oxígeno. Al día siguiente se le realizó endoscopia digestiva que demostró várices esofágicas grandes y pequeñas, y un ultrasonido de hígado y vías biliares que sugirió hepatopatía crónica, colecistolitiasis y cambios inflamatorios. Fue ingresado al Servicio de Gastroenterología donde le realizaron estudios. Dentro de los exámenes de laboratorio que se le solicitaron destacó en la química sanguínea la albúmina que estuvo entre 1,1 y 2 g/dL, la bilirrubina total que llegó hasta 14,7 mg/dL con predominio de la directa y el amonio que se cuantificó en 61  $\mu\text{mol/L}$ . Las transaminasas mostraron valores máximos de 161 y 137 mU/ml (AST y ALT respectivamente) En los resultados de hematología presentó anemia (hemoglobina entre 8,3 y 9,4 g/L) macrocítica (VCM entre 104 y 109 fL) y al final de su evolución leucocitosis de hasta 28500 con predominio de segmentados y 1 % de bandas. Se le realizó serología por hepatitis B y hepatitis C que se reportaron como negativas y cuantificación de la ferritina que resultó en 1930 ng/dL. Continúo evolucionando y presentó bronconeumonía nosocomial para lo cual se le indicó antibioticoterapia. El 25 de marzo de 2010 entró en asistolia y se declaró fallecido. Su causa de muerte se anotó como hepatopatía crónica de etiología no determinada.

Se le realizó autopsia hospitalaria. Al examen externo se documentó edema en regiones declives y pigmentación oscura de la piel en región inguinal, cervical y axilar. Al examen interno de la cavidad abdominal se evidenció 2500 ml de líquido citrino. A nivel del sistema digestivo se evidenció la presencia de sangrado activo en el interior del estómago y melena en la mayor parte del intestino delgado y en el grueso. El esófago mostró el origen del sangrado digestivo alto con várices esofágicas rotas (figuras 1 y 2). El hígado tanto en su superficie como al corte presentó una coloración parda verdosa y un patrón francamente nodular (figura 3)



Figura 1: Mucosa esofágica en cuya superficie se observan várices erosionadas

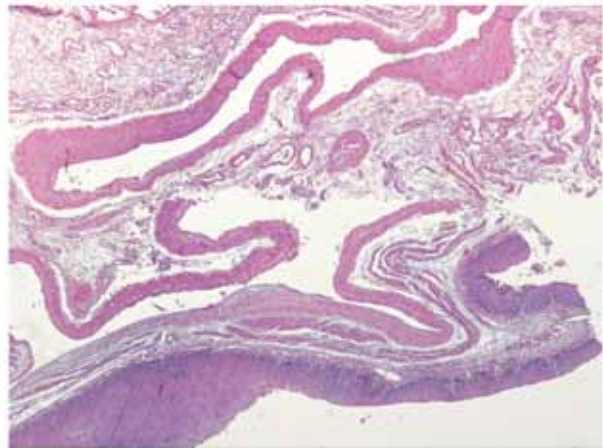


Figura 2: Microfotografía (hematoxilina-eosina) de las venas dilatadas y rotas bajo la mucosa esofágica



Figura 3: Hígado cuya superficie muestra una coloración parda verdosa y un patrón francamente nodular

Microscópicamente el parénquima hepático mostró un patrón de nódulos de hepatocitos viables separados por gruesos tabiques fibrosos (figura 4). Al observar con detalle los hepatocitos restantes se evidenció dilatación de los canaliculos y acúmulo de pigmento biliar dentro de los mismos, en relación con colestasis. Asimismo llamó la atención la presencia de pigmento citoplasmático dentro de los hepatocitos (figura 5), lo cual aunado a los valores elevados de ferritina obtenidos del expediente clínico, la pigmentación de la piel, el antecedente de diabetes mellitus y la coloración bronceada del páncreas (figura 6) llevó a hacer unidad diagnóstica y solicitar una tinción histoquímica de hemosiderina para detectar hierro en los órganos parenquimatosos (figuras 7 a 9).

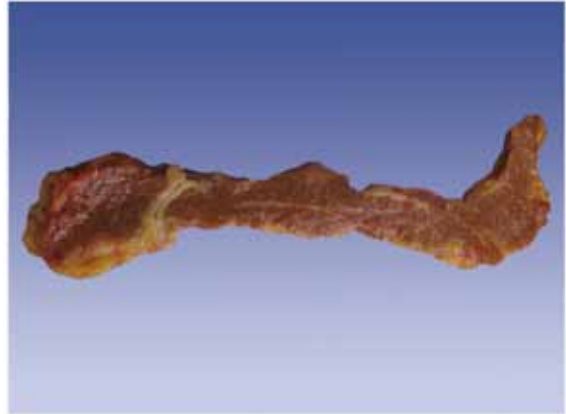


Figura 6: Páncreas al corte que muestra una coloración bronceada característica.

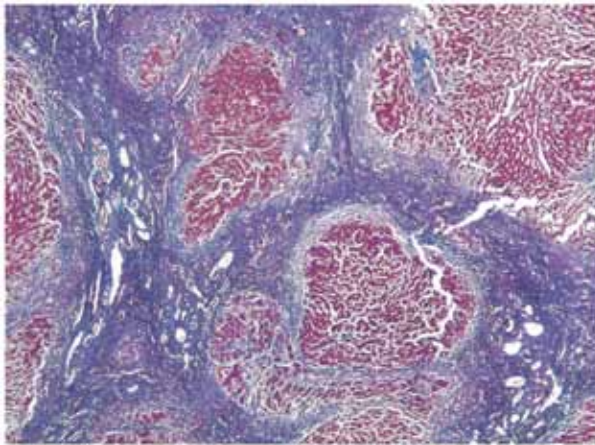


Figura 4: Microfotografía (tricromico) que muestra los nódulos de parénquima hepático rodeados de gruesos tabiques fibrosos

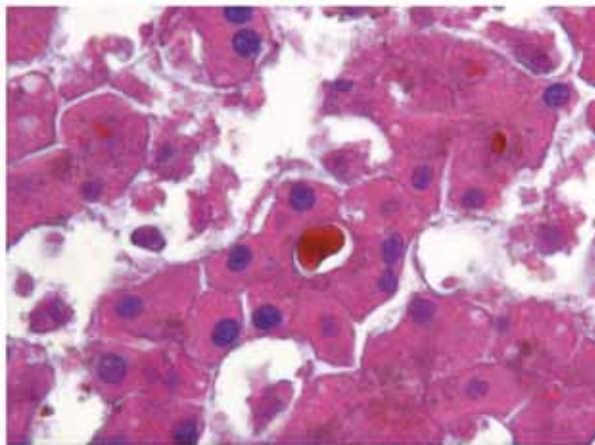
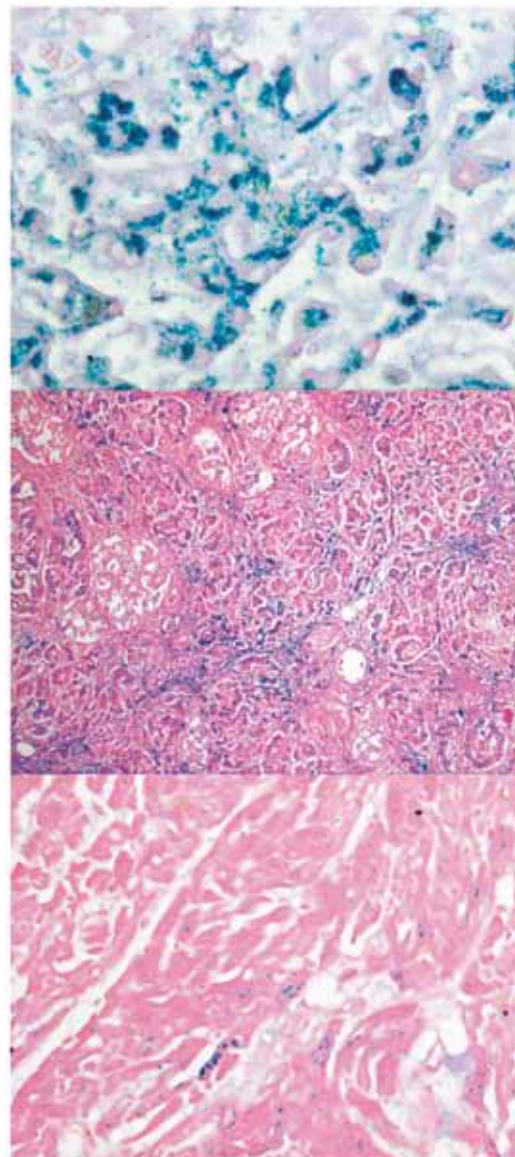


Figura 5: Microfotografía (hematoxilina-eosina) donde se observa un canaliculo biliar dilatado y lleno de pigmento en relación con colestasis. Nótese el pigmento acumulado en el citoplasma de los hepatocitos.



Figuras 7 a 9: Microfotografías de tinción de hemosiderina en hígado, páncreas y miocardio

## Discusión

En nuestro medio el problema del alcoholismo hace suponer que la mayoría de hepatopatías crónicas evolucionadas en estadio de cirrosis tienen este origen, no obstante no hay suficientes estadísticas disponibles para afirmar esto con certeza <sup>(3,7)</sup>. También se han publicado casos de cirrosis biliar primaria <sup>(8)</sup> y de hepatitis virales <sup>(9)</sup> como etiologías de este padecimiento en Costa Rica. Sin embargo no se dispone de datos que reflejen la incidencia, prevalencia y mortalidad que ocasiona la hemocromatosis primaria o hereditaria, ni su contribución porcentual a los casos de cirrosis.

En el presente caso el paciente se presentó con síntomas inespecíficos como diarrea y vómitos, asoció alteración del estado de conciencia y melena, lo cual llamó la atención de la gravedad de su padecimiento y se ordenó su traslado a un centro médico más especializado. Allí rápidamente se le diagnosticó una hepatopatía crónica en estadio de cirrosis que había permanecido oculta hasta quince días antes de su muerte, lo cual inmediatamente llevó a estudiar su etiología. Como se dijo, ante una cirrosis de etiología desconocida la primera posibilidad en que se piensa es la cirrosis alcohólica. Si bien en este caso hubo una negación explícita de abuso de alcohol por parte del mismo paciente, al ser parte de la historia clínica constituye un elemento subjetivo y muchos de los médicos tratantes subestiman este tipo de afirmaciones o negaciones de los pacientes pues no hay forma de demostrar su veracidad. No obstante, en el presente caso algunos elementos histopatológicos como la ausencia de cuerpos hialinos de Mallory y la esteatosis <sup>(1)</sup> hacen poco probable esta etiología. Otra de las causas frecuentes de cirrosis en Costa Rica, las hepatitis virales, fueron descartadas por pruebas serológicas durante el internamiento. De la misma manera el patrón morfológico no sugería origen obstructivo: no había proliferación de conductillos biliares ni actividad portal significativa <sup>(1,4)</sup>. De modo que las grandes posibilidades que restaban en este caso eran la hemocromatosis o la cirrosis criptogénica, diagnóstico éste último de exclusión y del cual no se debe abusar. Ahora bien, morfológicamente es posible diferenciar la

hemocromatosis hereditaria de la secundaria, pues la primera es mucho más grave, afecta predominantemente la región periseptal <sup>(4,6)</sup> y se extiende a órganos parenquimatosos como páncreas y miocardio –como ocurrió en este caso–, mientras que la secundaria o hemosiderosis afecta primero los macrófagos de Kupffer del hígado <sup>(6)</sup> y rara vez la sobrecarga afecta órganos parenquimatosos diferentes del hígado <sup>(4)</sup>, lo cual se muestra claramente en las tinciones de hierro.

Tomando en cuenta el hecho de que la hemocromatosis hereditaria es responsable de aproximadamente un 5 % de las cirrosis en el hemisferio occidental <sup>(1)</sup> y de que en Costa Rica prácticamente no hay casos reportados en la literatura médica, impresiona que hay un subdiagnóstico de esta entidad. Esto podría deberse a varias razones que se han venido mencionando como la frecuente y popular asociación entre la cirrosis y alcoholismo que llega hasta la consciencia de los propios médicos tratantes; la tendencia a incluir las cirrosis de etiología oscura en el “cajón” de las criptogénicas; o bien por razones como baja prevalencia de la mutación del gen HFE en nuestra población o por la baja penetrancia del mismo que hace que la enfermedad no se exprese completamente. Esto último, sin embargo, debe ser aclarado con estudios genéticos posteriores.

Finalmente es necesario mencionar el mecanismo fisiopatológico que llevó a la muerte a este paciente. La sobrecarga paulatina de hierro en su organismo, presumiblemente secundaria a una mutación del gen HFE (pues otros de los genes involucrados habrían causado un cuadro mucho más temprano y grave, con afectación inicial del miocardio por ejemplo <sup>(6)</sup>) llevó a un daño oxidativo de los hepatocitos <sup>(1)</sup> y a la muerte de muchos de ellos, provocando con el tiempo la cicatrización a repetición del hígado y la consecuente cirrosis. A partir de aquí el mecanismo clásico de hipertensión portal de origen hepático se desarrolló, dilatando los plexos venosos esofágicos y provocando várices, cuyas delgadas paredes fueron susceptibles a rupturas y al sangrado digestivo alto que finalmente ocasionó su deceso. Por otro lado, la insuficiencia hepática provocó la alteración del estado de

consciencia que tuvo el paciente a través de todo su internamiento, por una encefalopatía hepática reflejada en la amonemia elevada. No obstante a nivel del sistema nervioso central no se encontró evidencia de alteraciones anatomopatológicas de esta entidad a pesar de su exhaustiva búsqueda.

Finalmente, lo irónico de la hemocromatosis es su difícil diagnóstico, pues el tratamiento lo hubieran efectuado los médicos del antiguo Egipto iniciadores de la utilización de sanguijuelas <sup>(10)</sup>, pues consiste en simples flebotomías terapéuticas o sangrías.

### **Conclusión:**

El presente caso resalta la importancia de pensar en el diagnóstico de hemocromatosis como causa de hepatopatía evolucionada en estadio de cirrosis. Su diagnóstico oportuno, antes de llegar a ese estadio final se puede efectuar por medios al alcance de la seguridad social como las tinciones de histoquímica en biopsias hepáticas, para darle el tratamiento adecuado y con más razón, en el caso de esta enfermedad, un remedio tan sencillo.

### **Recomendación:**

En las biopsias hepáticas en las que se sospeche una hepatopatía crónica de etiología desconocida sería importante efectuar una tinción de hemosiderina de rutina para descartar hemocromatosis.

### **Referencias:**

- 1- Burt, A., Portmann, B. y Ferrell, L. (2007). *MacSween`s Pathology of the liver. A* (1º ed). Churchill Livingstone. USA: Elsevier.
- 2- Rubin, et al. (2006). *Patología Estructural, fundamentos clinicopatológicos en medicina.* (4º ed.). Madrid, España: McGraw Hill.
- 3- Costa Rica. Instituto Nacional de Estadística y Censo. *Total de defunciones por grupos especiales de edades, según grupos de causa de muerte y sexo.* Recuperado el 02 de abril de 2011 de <http://www.inec.go.cr/Web/Home/GeneradorPagina.aspx>
- 4- Odze, R. D. y Goldblum, J. R. (2009). *Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas.* (2º ed.). Philadelphia, EUA: Elsevier Saunders.
- 5- Darshan, D., et al. (2010, 8 de Nov.). Molecular basis of iron-loading disorders. *Expert Rev Mol Med*12, e36.
- 6- Pietrangelo, A. (2010). *Hereditary Hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis and treatment.* *Gastroenterology.* 139, 393-408.
- 7- Mora, C., Brenes, F., Durán, A., Cerdas, M., Fonseca, J., Salom, I., Martén, A. (1986). Análisis de 100 casos de cirrosis. *Acta Med Costarric.* 29, 89-93.
- 8- Salom, I., Brenes, F., Mora, C., Vargas, J., Fonseca, J. y Martén, A. (1987, Setiembre). Cirrosis Biliar Primaria (Colangitis crónica destructiva no supurativa). *Revista Costarricense de Ciencias Médicas.* 8, 3.
- 9- Taylor, M. et al. (2001, Octubre-Diciembre). Seroprevalencia de los virus de las hepatitis A y B en grupos etarios de Costa Rica. *Acta Médica Costarricense.* 43, 4.
- 10- Vera, C. et al. (2005). Sanguijuelas, parásitos presentes ayer y hoy. *Rev Chil Infect,* 22 (1), 32-37.