

Sobrecarga de hierro



Iron overload

CONFERENCIA
NACIONAL

Dr. Miguel Ángel Etcheverry

Chiappe G

gustavochiappe@gmail.com

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 191-204
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: sobrecarga de hierro,
hemocromatosis,
hiperferritinemia.

Keywords: iron overload,
hemochromatosis,
hyperferritinemia.

Resumen

El organismo como un todo y cada célula en particular regulan la disponibilidad de hierro por ingreso, no por egreso. Sólo tres células: enterocitos, macrófagos y hepatocitos, expresan la ferroportina, el único exportador de hierro conocido, en su superficie vascular. Todas las demás células, así como el organismo en su conjunto, son incapaces de eliminar cualquier exceso de hierro. Cada célula regula el ingreso de hierro a través de la expresión en su superficie del receptor de transferrina-1 y del transportador de metales divalentes-1, según sus propios requerimientos de hierro, expresados a través de las proteínas respondedoras al hierro-1 y 2 (regulación

local). La regulación sistémica está manejada por la hepcidina, cuya síntesis, primariamente en hepatocitos, está controlada por el contenido de hierro en plasma y hepatocitos, por la inflamación y por el nivel de eritropoyesis. La hepcidina bloquea el ingreso del hierro al plasma a través de la internalización y degradación de la ferroportina. En primer lugar corresponde diferenciar una sobrecarga sistémica de hierro de una mala distribución local, que puede o no estar acompañada de sobrecarga de hierro. La sobrecarga sistémica de hierro puede ser primaria, cuando hay un defecto en la síntesis de proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro, o secundaria,

cuando el hierro ingresa en exceso al organismo por vías enteral (subexpresión “fisiológica” de hepcidina secundaria a patologías hereditarias o adquiridas) o parenteral (transfusiones). La sobrecarga secundaria de hierro, a menudo subdiagnosticada, es mucho más frecuente que la primaria, ésta a veces sobrediagnosticada incorrectamente. La hemocromatosis hereditaria es, por mucho, la sobrecarga primaria de hierro más frecuente, seguida por la enfermedad por ferroportina, quizás no poco frecuente. Entre los síndromes hemocromatósicos, la hemocromatosis por HFE es la más común, con la mutación C282Y como la más importante y la H63D como la más frecuente. El diagnóstico debe apoyarse en dos columnas, un trasfondo genético importante (HFE C282Y homocigota o una condición doble heterocigota para HFE C282Y/H63D) y un perfil hemocromatósico coincidente, con elevación temprana del porcentaje de saturación de la transferrina y ulterior de la ferritinemia, depósito de hierro mucho mayor en hígado que en bazo en la resonancia nuclear magnética, y en la biopsia hepática evidencia de acumulación de

hierro más a nivel de hepatocitos que de macrófagos (células de Kupffer). Esta hemocromatosis del adulto tiene una progresión lenta (años, décadas) y una penetrancia baja, al punto de que sólo alrededor de la mitad de los pacientes HFE C282Y homocigotas van a llegar presentar un perfil de hierro alterado (estadio 1) y quizás menos de un cuarto alguna vez van a tener manifestaciones clínicas (estadio 2). Por eso es importante el control de rutina (cada 5-10 años) del porcentaje de saturación de transferrina desde la adolescencia en adelante a fin de detectar precozmente alteraciones en el metabolismo del hierro y corregirlas antes de la aparición de complicaciones clínicas. El tratamiento de la hemocromatosis hereditaria requiere la eliminación del hierro en exceso mediante sangrías (o eritrocitaféresis en los casos severos, eventualmente con el agregado de eritropoyetina). No es necesario identificar a los pacientes con hemocromatosis HFE en estadio 0 (chequeo genético), pero sin duda en estadio 1 a fin de evitar cualquier progresión a estadio 2.

Abstract

The organism in whole and each cell in particular regulate iron disposal by income, not by outcome. Only three cells: enterocytes, macrophages and hepatocytes express ferroportin, the only known iron exporter, on their vascular surface. All the other cells, as well as the body itself, are incapable of eliminating any iron excess. Each cell regulates iron admission through the expression on its surface of transferrin receptor-1 and divalent metal transporter-1, according to its own iron requirements, expressed through iron responsive proteins-1 and 2 (local regulation). Systemic regulation of iron intake is managed by hepcidin, whose synthesis, primarily in hepatocytes, is controlled by plasmatic and hepatocyte iron content, inflammation and degree of erythropoiesis. Hepcidin blocks iron income into plasma through ferroportin internalization and degradation. Systemic iron overload must be firstly differentiated from local iron misdistribution, which may or may not be accompanied by iron overload. Systemic iron overload may be primary, when there is a defect in the synthesis of proteins involved in iron metabolism, or secondary, when the iron enters in excess into the

organism through enteral (“physiological” hepcidin underexpression secondary to hereditary or acquired pathologies) or parenteral (transfusions) ways. Secondary iron overload, often underdiagnosed, is much more frequent than primary iron overload, sometimes incorrectly overdiagnosed. Hereditary hemochromatosis is, by far, the most frequent primary iron overload syndrome, followed by a perhaps not infrequent ferroportin disease. Among hemochromatotic syndromes, HFE hemochromatosis is the most common, with C282Y mutation as the most important and H63D mutation as the most frequent. Diagnosis must be supported on two pillars: an important genetic background (homozygous HFE C282Y or double heterozygous HFE C282Y/H63D) and a coincident hemochromatotic profile with early transferrin saturation and subsequent plasmatic ferritin elevation, much higher iron deposition in liver than in spleen on nuclear magnetic resonance, and more parenchymal (hepatocytes) than macrophage (Kupffer cells) iron accumulation on liver biopsy. This adult hemochromatosis has a slow progression (years, decades) and a low penetrance, as only about half of

HFE C282Y homozygous patients will eventually develop any iron profile alteration (stage 1) and perhaps less than a quarter will even express clinical manifestations (stage 2). Therefore it's important the routine control of transferrin saturation every 5-10 years from adolescence on in order to detect early iron metabolism alterations and correct them before the appearance of clinical complications. Treatment of

hereditary hemochromatosis requires the elimination of iron excess through periodical phlebotomies (or erythrocyte apheresis in severe cases, eventually with the addition of erythropoietin). There is no need to identify HFE hemochromatotic patients at stage 0 (genetic survey), but undoubtedly at stage 1 in order to avoid any progression to stage 2.

¿A qué llamamos sobrecarga de hierro?

Dicen que no todo lo que abunda daña: quizás por eso sea mucho más difícil definir "sobrecarga de hierro" que "ferropenia", tal como la definición de "eritrocitosis" es más imprecisa que la de "anemia". Solemos plantear un diagnóstico presuntivo de "sobrecarga de hierro" cuando un paciente presenta alguna de estas alteraciones:

- % de saturación de la transferrina por encima de 45-50 %
- ferritinemia por encima del rango de referencia
- concentración hepática de hierro (por RNM o PBH) elevada
- alguna mutación en el gen HFE
- "hemosiderina" aumentada en la coloración de Perls de médula ósea (sin presencia de sideroblastos en anillo).

Una sola golondrina no hace verano, y tampoco un solo dato alterado "establece" el diagnóstico de sobrecarga de hierro. Una hiperferritinemia aislada, por ejemplo, puede ser golondrina de un solo verano, "errante y viajera". En pleno verano las golondrinas vuelan en bandadas: una combinación de datos alterados coincidentes avala con más firmeza la presencia real de una sobrecarga de hierro sistémica, pero sin olvidar que una golondrina no hará verano pero puede estar preanunciándolo.

Por eso este artículo abarca dos grandes capítulos: las sobrecargas de hierro (bandadas de golondrinas) y las hiperferritinemias "puras" (golondrinas aisladas).

Metabolismo del hierro

El organismo, al igual que cada una de sus células, se reserva el derecho de admisión del hierro pero, salvo algunas pocas células -enterocitos, macrófagos y hepatocitos-, no el de expulsión. Estas células (hepatocitos y macrófagos, ya que los enterocitos

con hierro captado pero aún no absorbido, se desca-man a los pocos días) son, justamente, las que pueden incorporar Fe en su citoplasma más allá de sus necesidades individuales, "altruísticamente", "encarcelando" a ese sujeto peligroso que es el hierro, tan dañino cuando anda "suelto". Las demás células le van a abrir la puerta de entrada al hierro (expresión de receptores de transferrina-1 y de transportador de metales divalentes-1 en su membrana plasmática) sólo cuando y en la medida en que lo necesiten. Pero hay células, especialmente hepatocitos, cardiomiocitos, células pancreáticas β y de la hipófisis anterior, a las que el hierro libre no unido a transferrina (NTBI, presente cuando ya casi no queda transferrina libre -% de saturación > 75 %- para captar todo átomo de hierro que ingresa al plasma) se les va a colar por la puerta de atrás, a través de zip14 (SLC39A14: solute carrier family 39 member 14). En estas células el hierro acumulado va a determinar la producción de especies reactivas de oxígeno, con el daño consecuente a nivel de lípidos, proteínas y organelas subcelulares como mitocondrias y lisosomas.

Regulación del metabolismo del hierro

El hierro en el organismo está regulado a dos niveles: celular y sistémico.

A nivel celular, cada célula regula su manejo del hierro, principalmente en forma post transcripcional mediante IRP1 y 2 -*iron responsive proteins*- que, uniéndose a IRE -*IRP responsive elements*- a) bloquean (si ubicado -en singular- a 5' del gen) o b) facilitan (si ubicados a 3' del gen, estabilizando, como cola de barrilete, el ARNm) la traducción a nivel ribosómico del ARNm de proteínas relacionadas con el metabolismo local del hierro: receptor de transferrina-1, transportador de metales divalentes-1

(cuyo ARNm es estabilizado en caso de ferropenia), ferritina H y L, ALA sintetasa-2, ferroportina (cuyo ARNm es bloqueado en caso de ferropenia).

A nivel sistémico la regulación está a cargo del eje hepcidina/ferroportina. La síntesis hepática de hepcidina está regulada positivamente por la inflamación (IL6 vía STAT3) y el hierro, tanto plasmático (HFE, Tfr2) como intrahepatocito (BMP6, su receptor -BMP6R I y II- y correceptor -HJV- vía R-SMAD y SMAD4) y negativamente por la eritropoyesis ¿inefectiva? (eritroferona).

La hepcidina es sintetizada como un propéptido de 84 aminoácidos. En su forma activa consta de 25 aminoácidos, casi un tercio de los cuales (ocho) son cisteínas que determinan la formación de cuatro puentes disulfuro en forma de escalera de mano.

La ferroportina es el único exportador de hierro conocido y el único receptor conocido de la hepcidina. Es una proteína transmembrana de 571 aminoácidos con 12 segmentos transmembrana y ambos extremos intracelulares. La cisteína 326 en el bucle extracelular entre los segmentos 7 y 8 liga el extremo amino de la hepcidina, tras lo cual la ferroportina es internalizada y degradada. Sólo enterocitos, macrófagos y hepatocitos, además de trofoblastos placentarios, expresan ferroportina en su superficie, por lo que éstas son las únicas células exportadoras de hierro: todo átomo de hierro presente en el plasma (unido a la transferrina y medible como "ferremia") proviene de alguna de estas células. Cada una de ellas va a expresar ferroportina en su superficie plasmática acorde con sus disponibilidades de hierro: enterocitos a partir del hierro alimenticio incorporado a través del borde en cepillo (hierro no hemínico en estado ferroso a través del transportador de metales divalentes-1, hierro hemínico a través de un receptor no bien identificado), macrófagos a partir del hierro liberado por la hemoxigenasa-1 de los hematíes fagocitados (con regulación transcripcional por hemo y post transcripcional por hierro). Que esta oferta de hierro hacia el plasma (a nivel local) se concrete o no (a nivel sistémico), va a depender de la hepcidina: la ferroportina (Goliat) propone, pero la hepcidina (David) dispone. La hepcidina odia al hierro (filisteos) e impide su ingreso al plasma. En la anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA) triunfa David, pero en la hemocromatosis David pierde o, a veces (hemocromatosis por ferroportina) gana Goliat.

A) Sobrecargas de hierro

Salvo en etapas iniciales, las sobrecargas de hierro sistémicas suelen manifestarse a través de alteraciones en diferentes parámetros bioquímicos y/o imagenológicos más o menos coincidentes. A diferencia de lo que ocurre con las hiperferritinemias «aisladas», aquí no suele haber duda respecto a la existencia real de un exceso de hierro en el organismo.

El perfil sérico de hierro es generalmente la puerta de entrada para el diagnóstico de las sobrecargas de hierro: ferremia, capacidad de transporte y ferritinemia. Recordar que el porcentaje de saturación de la transferrina se calcula dividiendo la cantidad de hierro que hay en plasma (ferremia) por la cantidad máxima que habría si la transferrina estuviera saturada al 100 % (capacidad de transporte). De no contar con este dato se puede deducir la capacidad de transporte a partir de la transferrinemia recordando que 1 mg de transferrina diférrica transporta 1.27 ug de hierro. La ferremia es un dato "débil", pero la capacidad de transporte (o transferrinemia) es muy fuerte y guarda una relación directa y estrecha con la avides del organismo por el hierro. Una hipertransferrinemia es típica de las ferropenias, mientras que una hipotransferrinemia acompaña habitualmente a la anemia de los procesos crónicos y a las sobrecargas de hierro.

La ferritinemia tiene el gran inconveniente de su bigamia: por un lado refleja la cantidad de hierro de depósito existente en el organismo y, por otro, es reactante de fase aguda. Es un parámetro muy útil en la medida en que se le preste atención a largo plazo, desestimando pequeñas oscilaciones circunstanciales.

Hoy por hoy la resonancia nuclear magnética ha devenido un método utilísimo para la evaluación de los depósitos tisulares de hierro. La forma más simple de cuantificar el contenido de hierro a nivel hepático es relacionando la intensidad de 3 señales hepáticas con 2 de músculos paraespinales a través de un programa informático gratuito. Este método no está validado por la FDA, pero es útil como aproximación. Hay dos métodos de relaxometría, R2 (Ferriscan R2) y R2*, éste el más versátil (y más robusto frente a una distribución irregular del hierro), con posibilidad de evaluar depósitos de hierro en órganos abdominales (hígado y páncreas), torácicos (corazón) e intracraneales (cerebro e hipófisis). Se postula que, si en una RNM abdominal no se encuentra sobrecarga pancreática de hierro, no tiene

sentido ir a investigarla a nivel cardíaco, dado que la acumulación pancreática es siempre más precoz que la cardíaca.

“Sobrecarga de hierro” incluye una gama extensa de situaciones clínicas de muy diversa fisiopatología y cuadros clínicos en los que la sobrecarga puede ser tanto sistémica (ya sea “uniforme” o moteada) como localizada. Me voy a circunscribir a las primeras, clásicas.

Clasificación de las sobrecargas de hierro

Descarto la clasificación de las hemocromatosis hereditarias en tipo 1 (clásica - *HFE*), 2a (juvenil - *HJV*), 2b (juvenil - *HAMP*), 3 (*TFR2*) y 4 (*SLC40A1*), porque su única virtud es la cronológica (OMIM 235200, 602390, 602390, 604250 y 606069 respectivamente) y propongo la esquematizada en la **Figura 1**.

Clasificación de las sobrecargas de hierro

- Primarias: por defectos en la síntesis de proteínas reguladoras del metabolismo del hierro
 - hemocromatosis
 - hereditaria
 - del adulto: mutaciones en genes:
 - *HFE*
 - *TFR2* (receptor de transferrina-2)
 - *SLC40A1* (ferroportina, mutaciones con ganancia de función)
 - juvenil: mutaciones en genes:
 - *HJV* (hemojuvelina)
 - *HAMP* (hepcidina)
 - adquirida
 - neonatal
 - enfermedad por ferroportina: mutaciones en gen
 - *SLC40A1* (ferroportina, mutaciones con pérdida de función)
 - aceruloplasminemia: mutaciones en gen *CP* (ceruloplasmina)
 - a-hipotransferrinemia: mutaciones en gen *TFRC* (receptor de transferrina-1)
- Secundarias a:
 - anemias con eritropoyesis inefectiva:
 - talasemia mayor e intermedia,
 - anemias diseritropoyéticas congénitas
 - deficiencia de piruvato kinasa, etc.
 - síndromes mielodisplásicos
 - transfusiones múltiples
 - hepatopatías (etílica, HCV, metabólica, etc.), porfiria cutánea tarda, etc.

Figura 1. Clasificación de las sobrecargas de hierro.

Hemocromatosis

El común denominador de todas las hemocromatosis es la actividad aumentada y descontrolada de la ferroportina, con exportación masiva del hierro desde enterocitos y macrófagos hacia el plasma con acumulación final en órganos parenquimatosos (hígado, corazón, glándulas, etc.). Lo habitual es que la hemocromatosis tenga un trasfondo genético (hemocromatosis hereditaria), aunque una variante adquirida (poco frecuente) se debe a mecanismos autoinmunes (hemocromatosis neonatal). Los defectos responsables de hemocromatosis pueden radicar en tres niveles:

- hepcidina: mutaciones en el gen *HAMP* (o falla de producción por lisis autoinmune de los hepatocitos en la hemocromatosis neonatal).
- regulación transcripcional de la síntesis de hepcidina: mutaciones en los genes *HFE*, *TFR2*, *HJV*.
- ferroportina: mutaciones con ganancia de función en el gen *SLC40A1* (resistencia a la hepcidina).

En las formas genéticamente determinadas el patrón de herencia es dominante en caso de mutaciones en el gen *SLC40A1* y recesivo en todos los demás casos.

Según el defecto, la acumulación de hierro en tejidos parenquimatosos será más o menos intenso y la progresión consecuente de la enfermedad más o menos precoz:

- lenta en mutaciones de los genes *HFE* (la causa más común de hemocromatosis) o *TFR2* (hemocromatosis del adulto).
- intermedia y variable en mutaciones del gen *SLC40A1* (hemocromatosis por ferroportina).
- rápida en mutaciones de los genes *HAMP* o *HJV* (hemocromatosis juvenil).
- muy rápida en la hemocromatosis neonatal.

La progresión de la enfermedad la dividimos en tres etapas:

- 0 = genética, en la que el defecto genético aún no ha determinado un aumento de los depósitos de hierro en el organismo.
- 1 = bioquímica, en la que el perfil de hierro evidencia el incremento del hierro acumulado.
- 2 = clínica, con afección parenquimatosa.

Esta progresión se mide en décadas en la hemocromatosis del adulto (2-3 décadas en varones, 4-5 en mujeres) pero en años en la hemocromatosis juvenil (igual para ambos sexos).

La actividad aumentada y descontrolada de la ferroportina es responsable directa del síndrome hemocromatósico:

- - aumento precoz del porcentaje de saturación de la transferrina y ulterior de la ferritinemia (una hiperferritinemia con porcentaje de saturación de transferrina normal o poco elevado no es una hemocromatosis).
- - acumulación de hierro a nivel parenquimatoso (hígado, corazón, etc.) pero con enterocitos y macrófagos vacíos de hierro. En una resonancia nuclear magnética esta distribución irregular del hierro se evidencia a través de un hígado (parénquima) negro y un bazo (sistema reticuloendotelial) blanco, mientras que en una PBH el hierro lo vamos a encontrar depositado en hepatocitos pero no en células de Kupffer.

Hemocromatosis del adulto por mutaciones en el gen *HFE*

Es, por mucho, la variante más común de hemocromatosis. El gen *HFE* (*High FErrum*) se localiza en 6p21.3, a 5' de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I, con cuyos pro-

ductos proteicos comparte gran homología estructural (3 dominios alfa: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$, éste acoplado a la $\beta 2$ -microglobulina).

De las varias mutaciones puntuales (además de dos alteraciones de encuadre y una delección de 8 nucleótidos) detectadas en este gen, las dos más relevantes desde el punto de vista clínico son C282Y y H63D. La primera, la más severa, impide la formación del puente disulfuro entre C225 y C282 y, consecuentemente, la formación del bucle $\alpha 3$ y el acople de la $\beta 2$ -microglobulina. Esta mutación surgió hace unos 8000 años en el noroeste europeo y su rápida difusión (con una frecuencia génica actualmente alta en el noroeste europeo entre Irlanda y Escandinavia -0.3-0.5 % de la población es homocigota para dicha condición-, pero decreciente hacia el sudeste) se atribuye a la ventaja adaptativa que les deparó a los heterocigotas una mayor incorporación de hierro alimenticio al surgir la agricultura en el período postglacial (recordar la menor biodisponibilidad del hierro no hemínico). La mutación H63D, clínicamente mucho menos severa, es de distribución universal bastante uniforme.

La hemocromatosis *HFE* es de baja penetrancia: el defecto genético es necesario pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. En 2002 Beutler detectó en California 152 individuos *HFE* C282Y homocigotas entre 41038 estudiados, uno solo de los cuales tenía signo-sintomatología compatible con hemocromatosis, concluyendo que la hemocromatosis *HFE* tiene una penetrancia bioquímica de un 10 % y clínica de un 1% (al menos un 50 y 25 % respectivamente si se evalúa en forma completa sólo a pacientes en etapas avanzadas de la vida). Es necesaria la concurrencia de otros factores adquiridos (hepatopatía, etilismo, enfermedad metabólica, etc.) o genéticos (¿polimorfismos en gen *BMP2*?) para que el cuadro clínico avance a estadios 1 ó 2. A medida que va disminuyendo la carga genética (C282Y/C282Y > C282Y/H63D > ¿H63D/H63D?, etc.) los factores concurrentes (modificadores) deben ser tanto más importantes para justificar la sobrecarga de hierro, al punto que sólo en los dos primeros casos se puede "admitir" un diagnóstico de hemocromatosis hereditaria "pura", mientras que en los demás casos el defecto genético no alcanza para justificar por sí solo la sobrecarga de hierro y corresponde, en consecuencia, investigar factores secundarios concomitantes. De hecho, en pacientes heterocigotas

para dichas mutaciones y con sobrecarga de hierro, ésta no muestra estrictamente el patrón hemocromatósico. Si, por el contrario, sí lo mostrase (ejemplo: paciente con patrón hemocromatósico típico, HFE H63D heterocigota pero C282 homocigota -"wild type"-), corresponde sospechar otras mutaciones no estudiadas en el gen *HFE* o, más probablemente, mutaciones en otros genes hemocromatósicos (particularmente *TFR2*).

Tan baja penetrancia de los defectos del gen *HFE* implica que lo más probable es que un recién nacido HFE C282Y/C282Y nunca llegue a desarrollar hemocromatosis bioquímica (estadio 1) y menos clínica (estadio 2). Por eso a este estadio inicial (genético) prefiero definirlo como "0" (ausencia de enfermedad) y no "1" como citan algunos autores ("estadios 1, 2 y 3" en lugar de 0, 1 y 2). También es el motivo para desestimar el estudio genético poblacional, aún en áreas de alta prevalencia, recomendando sí el control, al menos del porcentaje de saturación de la transferrina, alrededor de una vez por lustro, de la adolescencia en adelante. Esta política, además de detectar precozmente una cantidad inmensa de ferropenias y no despreciable de sobrecargas de hierro de cualquier etiología, permite identificar a portadores de hemocromatosis (del adulto) en etapa bioquímica y adoptar medidas antes de que progresen a etapa clínica. La lenta evolución de esta enfermedad avala esta estrategia. De hecho, la expectativa de vida de un paciente HFE C282Y homocigota detectado en etapa bioquímica y que- lado correctamente no difiere de la de un individuo normal.

El objetivo es detectar siempre a estos pacientes antes de que alcancen la etapa clínica, generalmente en la 3^a-4^a década de vida los varones, más tardíamente (postmenopausia) las mujeres por el balance de hierro crítico que tienen como consecuencia de menstruaciones y embarazos (se considera que, normalmente, un varón adulto tiene en total 4 gramos de hierro, mientras que la mujer sólo 3 gramos, básicamente por la diferencia de hierro en depósito) y, además, por el efecto antioxidante de los estrógenos. En etapa clínica el paciente con hemocromatosis HFE va a presentar un conjunto típico de manifestaciones como consecuencia del depósito masivo de hierro a nivel parenquimatoso: hígado, corazón, páncreas, hipófisis, piel y, posiblemente, articulaciones. La signosintomatología inicial más común es fatiga,

artralgias, dolores abdominales, hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas. Rara vez llegamos a ver actualmente pacientes con la clásica "diabetes bronceada".

Los órganos más afectados son:

- hígado. La acumulación de hierro es máxima a nivel de hepatocitos, mucho menor y más tardía a nivel de las células de Kupffer. El depósito de hierro a nivel de las células estrelladas estimula la fibrinogénesis y ulterior cirrosis.
- corazón, con miocardiopatía y arritmias.
- páncreas, con resistencia a la insulina y eventual diabetes
- glándulas endócrinas, con depósito de hierro en hipófisis y testículos, con hipogonadismo hipogonadotrófico e impotencia consecuente.
- articulaciones, con artropatía destructiva de articulaciones pequeñas (2^a y 3^a metacarpofalángicas e interfalángicas) y grandes (cadera, rodilla).
- piel, con pigmentación de aspecto bronceado.

No todas estas complicaciones son reversibles con el tratamiento, en particular la artropatía y las afecciones severas de órganos (cirrosis, diabetes, etc.).

Manejo terapéutico de la hemocromatosis del adulto

Todo paciente con hemocromatosis del adulto en estadio 0 debe a) controlarse frecuentemente el perfil de hierro, b) evitar factores secundarios (consumo excesivo de hierro hemínico, etilismo, etc.) y c) inscribirse como dador voluntario de sangre (altruismo + pragmatismo).

Todo paciente con hemocromatosis del adulto en estadios 1 ó 2 debe realizar tratamiento quelante con intensidad acorde a la severidad del cuadro según valores de ferritinemia (hiperferritinemia leve, moderada o severa según niveles de corte de 1000 y 2000 ug/L) y existencia de complicaciones parenquimatosas.

El tratamiento quelante comprende dos etapas, la inicial (correctiva) y la de mantenimiento (preventiva).

La ferritinemia diana de mantenimiento no debe ser muy baja: alrededor de 100 ug/dL (entre 50 y 300 ug/L, más o menos el límite superior del rango de referencia), teniendo en cuenta que a) una hiperferritinemia leve no es necesariamente nociva y b) una quelación intensa va a estimular la absorción intestinal de hierro, con la necesidad subsecuente de

tener que incrementar la frecuencia de las sangrías. El porcentaje de saturación de la transferrina sólo comienza a bajar del 100 % cuando la ferritinemia se va acercando a su rango normal, por lo que en esta etapa es necesario volver a solicitarla en los controles a fin de verificar un descenso “apenas un poco” por debajo del 50 % (no conviene caer en ferropenia).

Las opciones terapéuticas, todas destinadas a lograr el mayor balance negativo de hierro posible, incluyen sangrías, eritrocitaféresis, quelación medicamentosa y medidas de soporte (dieta, inhibidores de la bomba de protones, etc.).

Números a tener en cuenta:

- 1 mL de glóbulos rojos contiene 1 mg de hierro, por lo que cada sangría de 500 mL extrae unos 200 mg de hierro (el hierro plasmático es despreciable: unos 3 mg en total), mientras que cada sesión de eritrocitaféresis extrae hasta unos 800 mg de hierro (es 3-4 veces más efectiva que la sangría).
- 1 ug/L de ferritinemia equivale a 7.5-8 mg de hierro en el organismo en ausencia de componente inflamatorio.
- cada sangría disminuye la ferritinemia en unos 30 ug/L, aunque es frecuente que, en la etapa inicial, la ferritinemia tarde en comenzar a bajar.

Lo importante en la etapa inicial, sobre todo en casos severos de sobrecarga, es lograr la máxima extracción de hierro en el menor tiempo posible.

La frecuencia máxima tolerable de sangrías es de una por semana (puede llegar a ser algo mayor en las primeras semanas), preferentemente con reposición isovolumétrica de cloruro de sodio. El cumplimiento del tratamiento por parte del paciente suele ser alta en el primer año (más de un 80 %), pero luego va decayendo gradualmente (un 7 % por año). Previo a cada sangría corresponde controlar los valores hematimétricos (la caída de los valores eritrocíticos es la mayor limitante de la frecuencia de las sangrías: suspenderlas si el paciente está anémico), mientras que la ferritinemia corresponde controlarla cada tres sangrías. En la medida en que los valores de ferritinemia van bajando, las sangrías pueden ir espaciándose hasta una frecuencia de una cada 2-6 meses. En esta etapa el control de la ferritinemia puede ser semestral. El debate sobre el destino o uso posterior de la sangre extraída está aún abierto.

La eritrocitaféresis tiene dos grandes ventajas (su mayor efectividad y el “ahorro” de otros componentes sanguíneos: proteínas plasmáticas, factores de coagulación, plaquetas, etc.) y dos desventajas (costo y complejidad de instrumentación). Su indicación es máxima en la etapa inicial de tratamiento de pacientes con sobrecargas de hierro severas.

Si el paciente se nos ha escapado de las manos y está ya en etapa cirrótica o de hepatocarcinoma, el trasplante hepático puede ser la única opción terapéutica, con la doble ventaja de corregir la complicación y la patología de base. Sinceramente debemos reconocer que la hemocromatosis hereditaria es una enfermedad más hepatológica que hematológica, pero no nos vamos a pelear por una letra.

Hemocromatosis del adulto por mutaciones en el gen TFR2

El cuadro clínico es idéntico al de la hemocromatosis hereditaria HFE, aunque aparentemente con una severidad un poco mayor y con penetrancia completa, por lo no requeriría de factores secundarios comitantes para progresar a estadios 1 ó 2. También idéntica es la conducta terapéutica, con intensidad acorde a su severidad.

Hemocromatosis por ferroportina

En teoría muy “elegante” fisiopatológicamente y con la “ventaja” diagnóstica de su patrón de herencia dominante, pero la verdad es que los pacientes con mutaciones en el gen SLC40A1 tienen cuadro clínicos relativamente complejos e incluso no siempre es evidente si una mutación implica una pérdida o ganancia de su función. Originalmente se había interpretado que su herencia dominante se debía a que la ferroportina funcionante era tetramérica (y el defecto de una sola de sus unidades afectaba el funcionamiento del tetrámero), pero actualmente predomina el concepto de que es una proteína monomérica.

Hemocromatosis juvenil

Tres son las diferencias fundamentales entre la hemocromatosis juvenil y la del adulto:

- a) el balance positivo de hierro es aquí mucho mayor, por lo que rápidamente, en pocos años, se alcanzan los estadios bioquímico y clínico.
- b) como el estadio clínico se alcanza antes de la menarca, su incidencia es igual en ambos sexos.

c) mientras que en la hemocromatosis del adulto es mayor el depósito de hierro en el hígado que en el corazón, en la hemocromatosis juvenil el corazón es el órgano más afectado.

De herencia autosómica recesiva, su diagnóstico requiere la identificación de algún defecto en alguno de los dos genes responsables: *HJV* (hemojuvelina) o *HAMP* (hepcidina).

La conducta terapéutica es semejante a la hemocromatosis del adulto, sólo que mucho más «agresiva», tal como lo es la enfermedad. Seguramente las sangrías no son suficientes, por lo que debe recurrirse a eritrocitaféresis y/o quelación medicamentosa para evitar la anemización del paciente

Hemocromatosis neonatal

Aquí la causa de la deficiencia de hepcidina es la lisis autoinmune de los hepatocitos fetales por aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos fetales expresados en la membrana de los hepatocitos o adheridos a ella (hepatopatía aloinmune gestacional, responsable del 98% de los casos de hemocromatosis neonatal). A diferencia de otras patologías aloinmunes fetales (incompatibilidad Rh, trombocitopenia fetal aloinmune), aquí el problema no está generado por un antígeno paterno sino por una pérdida de inmunotolerancia materna que no suele expresarse en los primeros embarazos pero sí en los subsiguientes e independientemente de la paternidad. La lisis masiva de hepatocitos determina una disminución drástica en la síntesis de hepcidina y de transferrina (con el aumento consecuente del hierro libre no unido a transferrina), por lo que la acumulación de hierro va a ser máxima en las células ferroportina negativas y zip14 positivas. Dada la alta probabilidad de que este ataque aloinmune se repita en embarazos sucesivos, es fundamental su identificación y prevención con Ig EV a partir de la semana 14 de embarazo.

Hemocromatosis africana (bantú)

Parece ser resultante de la sumatoria de un polimorfismo en el gen *SLC40A1* con ganancia de función más un aporte férrico excesivo a partir de una cerveza preparada en ollas de hierro, pero las opiniones son discordantes.

Enfermedad por ferroportina

Parece ser que la enfermedad por ferroportina no es demasiado rara sino que está subdiagnosticada.

De herencia autosómica dominante, al igual que la hemocromatosis por ferroportina, se debe a mutaciones en el gen *SLC40A1* con pérdida de función: el alelo mutado es incapaz de exportar hierro desde la célula al plasma (no se sabe con certeza si la proteína, aparentemente monomérica, no tetramérica como se pensaba antes, alcanza o no a ser expresada en membrana). La capacidad exportadora de hierro desde enterocitos y macrófagos queda, entonces, reducida a la mitad. En los enterocitos, que deben exportar diariamente sólo 1-2 mg de hierro hacia el plasma (los requerimientos normales de hombres y mujeres adultos, respectivamente), la absorción de hierro no se ve afectada en condiciones basales, pero sí en caso de requerimientos mayores de hierro, como ser al inicio de sangrías “terapéuticas” intensas -que en realidad hay que manejar con cuidado-. Pero los macrófagos, al tener su capacidad exportadora de hierro reducida a la mitad, no alcanzan a desprenderse de los 20 mg de hierro (aproximadamente una 120 avas parte de los 2 gramos de hierro contenidos en los 2 litros de glóbulos rojos de un individuo adulto) que diariamente deben reciclar a partir de la fagocitosis de los eritrocitos senescentes. En consecuencia, los niveles de ferritina (fiel reflejo del contenido macrofágico de hierro) van a aumentar significativamente (pueden alcanzar valores de hasta 10000 ug/L), en desproporción con los niveles de saturación de la transferrina (reflejo de los requerimientos de hierro de la eritropoyesis), que van a estar poco modificados. De hecho, los pacientes con enfermedad por ferroportina tienden a entrar rápidamente en anemia ferropénica si se los somete (incorrectamente) a sangrías intensas.

En este punto la enfermedad por ferroportina tiende a parecerse a la anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA), patologías con un mecanismo fisiopatogénico común (deficiencia de ferroportina, genéticamente determinada en un caso, degradada a nivel proteasómico por una hiperhepcidinemia resultante de un defecto genético en su regulador negativo, la matriptasa, en el otro) pero expresiones clínicas “opuestas”: anemia ferropénica en un caso, sobrecarga de hierro en el otro. Ambas comparten también una hiperhepcidinemia, causal y leve en el caso de IRIDA, consecuente y sustancial en la enfermedad por ferroportina. También comparten un “secuestro” retículoendotelial de hierro y una eritropoyesis hieporrestricada (al igual que la anemia de

los procesos crónicos, en este caso con hiperhepcidinemia por aumento de IL-6), pero hoy por hoy no hay explicación clara que justifique el grado diferente de expresión de dichas alteraciones en ambas patologías.

Sobrecargas secundarias de hierro

Breve repaso de cómo (Luci)fer mete la cola en situaciones tales como transfusiones masivas, anemias hereditarias, síndromes mielodisplásicos, porfiria cutánea tarda, etc.

Sobrecarga transfusional

La sobrecarga transfusional de hierro puede complicar diversas patologías hereditarias (talasemia mayor, anemia drepanocítica, anemias diseritropoyéticas congénitas, deficiencia severa de piruvato kinasa, anemia de Blackfan-Diamond, anemias sideroblásticas) o adquiridas (síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, etc.). Los hematíes transfundidos terminan siendo fagocitados por los macrófagos, primer depósito del hierro proveniente de la degradación de la hemoglobina. Cuando esta acumulación reticuloendotelial alcanza niveles altos, el depósito continúa a nivel de hepatocitos y, recién cuando éstos son “desbordados”, el hierro pasa a depositarse en otras células parenquimatosas, primero en páncreas, luego en cardiomiocitos. El estudio por resonancia nuclear magnética del contenido de hierro en corazón sólo se justifica si la concentración hepática de hierro (LIC) es elevada, pero puede obviarse si no hay evidencia de depósito de hierro a nivel pancreático.

Anemias con eritropoyesis inefectiva

El ejemplo prototípico de sobrecarga de hierro secundaria a eritropoyesis inefectiva es la talasemia mayor, contrapunto entre dos mecanismos opuestos reguladores de la síntesis de hepcidina: el hierro y la eritroferrona. En realidad el paciente con talasemia mayor es bifronte: por un lado un rostro hoy por hoy desconocido, el del paciente virgen de tratamiento, y, por otro, el del encaminado terapéuticamente en un régimen de hipertransfusión y, consecuentemente, de quelación de hierro. En el primero, utópico, la eritroferrona proveniente de una eritropoyesis inefectiva descontrolada, predomina sobre el exceso de hierro existente, frena la síntesis de hepcidina a nivel hepático y, “a contragradiente”, sigue ingre-

sando hierro por vía intestinal, con una primera estación, vía portal, en el hígado. Este panorama lo podríamos describir como “símil hemocromatósico” ya que el mecanismo es semejante al de las hemocromatosis: una actividad aumentada de la ferroporfina. En la práctica el ejemplo típico de eritropoyesis inefectiva no frenada por transfusiones regulares es la talasemia intermedia.

El contrapunto se invierte cuando el paciente con talasemia mayor es sometido a un régimen hipertransfusional que inhibe la eritropoyesis inefectiva y, consecuentemente, frena la producción de eritroferrona y desinhibe la síntesis de hepcidina: la vía de ingreso del exceso de hierro ya no es más la enteral, sino que pasa a ser la parenteral, con una primera estación a nivel esplénico. Al macrófago esplénico más bien “vacío” de hierro en la sobrecarga “hemocromatósica” del talasémico mayor no transfundido se le contraponen ahora el macrófago saturado de hierro proveniente de aloeritrocitos fagocitados. Aunque no entendamos todavía bien los mecanismos regulatorios de la expresión de ferritina en sangre, es posible que, fiel a la fórmula que establece que por cada ug/L de ferritina sérica hay en el organismo 7.5-8 mg de hierro, la ferritinemia sea proporcionalmente mayor en los pacientes con talasemia mayor en régimen de hipertransfusión y, curiosamente, “menor” en los pacientes con talasemia intermedia no transfundidos, con la conclusión de que la ferritinemia es un subevaluador de la sobrecarga de hierro en estos pacientes con talasemia intermedia, con malas sorpresas cuando recurrimos a la resonancia nuclear magnética para obtener un dato fiel de la concentración de hierro hepático (LIC: *liver iron concentration*).

Síndromes mielodisplásicos

El caudal de conocimientos adquiridos sobre sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia mayor fue extrapolado a pacientes con síndromes mielodisplásicos, pero la realidad es que son dos pacientes muy distintos, tanto en edad (y expectativa de vida) como en fisiopatología. Los dos grandes mecanismos responsables del exceso de hierro, aumento de la absorción enteral y transfusiones, están presentes “sucesivamente” en los pacientes con talasemia mayor (el primero es remplazado por el segundo cuando se lo incluye al paciente en régimen de hipertransfusión que inhibe la eritropoyesis talasémica

inefectiva), mientras que están presentes “simultáneamente”, aunque en menor grado, en los pacientes con síndromes mielodisplásicos, en los que el régimen transfusional es sólo a demanda y no inhibe la eritropoyesis inefectiva.

La sobrecarga de hierro es máxima en los pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo (en los que puede llegar a haber una gran expansión de la eritropoyesis inefectiva y consecuentemente, de requerimiento transfusional), seguida por el síndrome 5q- y la leucemia mielomonocítica crónica. Por la edad avanzada de estos pacientes es posible que la hiperferritinemia se deba también en parte a componente inflamatorio (*inflammaging*), por lo que el patrón oro sería la medición del hierro hepático, subrogante del hierro orgánico total, por resonancia nuclear magnética, no siempre disponible (con PBH frecuentemente contraindicada por la plaquetopenia concomitante).

Más allá de la toxicidad bien conocida del hierro, algunos autores, pero no todos, postulan el concepto de bidireccionalidad, según el cual por un lado la mielodisplasia es responsable de la sobrecarga de hierro y, por otro, la sobrecarga de hierro agrava a su vez la mieloyesis displásica, círculo vicioso reversible con tratamiento quelante, con mejoría consiguiente, no sólo de los valores eritrocíticos, sino también del recuento de neutrófilos y plaquetas. El paciente mielodisplásico ideal para tratamiento quelante es el relativamente joven, con buena expectativa de vida, riesgo IPSS bajo o intermedio-1, requerimiento transfusional frecuente y candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Porfiria cutánea tarda

Así como en la hemocromatosis del adulto las mutaciones en el gen HFE son una condición necesaria pero no suficiente para determinar la enfermedad, en el caso de la porfiria cutánea tarda las mutaciones en el gen *UROD* (uroporfirinógeno decarboxilasa) no son ni suficientes ni necesarias para la expresión clínica de la enfermedad: de hecho el 75 % de los casos son esporádicos (con mayor incidencia masculina que femenina) y en sólo uno de cada cuatro pacientes existe una mutación en el gen. Entre los factores adquiridos que disminuyen la actividad enzimática de la uroporfirinógeno decarboxilasa a nivel hepático, además del alcohol, HCV, HIV, estrógenos, etc., figura, en primer lugar y en más de la

mitad de los casos, el exceso de hierro. Además del tratamiento con cloroquina para solubilizar y favorecer la eliminación de la uroporfirina por orina, las sangrías terapéuticas permiten eliminar dos pájaros de un tiro: uroporfirinas y hierro.

B) Hiperferritinemia “aislada”

Dos proteínas plasmáticas “transportan” hierro en la sangre: la transferrina (hasta dos barriles de petróleo) y la ferritina (un superpetrolero, aunque habitualmente vacío), normalmente la primera saturada en un 30 %, la segunda prácticamente en un 0 %, pero es evidente que ambas tienen una enorme “capacidad latente” como para prevenir la presencia de hierro libre en sangre (“hierro no unido a transferrina”). Solemos hacer un “paralelismo” entre ferremia y ferritinemia, pero lo cierto es que una es “contenido” y la otra “continente”. En realidad los “continentes” son la transferrina y la ferritina, pero con comportamientos antagónicos tanto en carencia/exceso de hierro como en inflamación, coincidente con sus funciones respectivas: primariamente transporte una, ¿primariamente secuestro? la otra. Ambas, sin embargo, comparten una buena capacidad latente. Contenga o no hierro la ferritina plasmática, la ferremia mide sólo el hierro unido a la transferrina, por lo que el porcentaje de saturación de la transferrina no se ve afectado (en principio) por ningún tipo de hiperferritinemia.

Proteína bígama, la ferritina está sometida a dos regulaciones independientes: pretranscripcional por el componente inflamatorio, y postranscripcional (vía IRP) por la disponibilidad de hierro, pero ambas con un objetivo común: secuestrar hierro para limitar tanto su toxicidad como su disponibilidad para células nocivas (gérmenes, neoplasias). Esto es evidente en la ferritina citoplasmática, y posiblemente también lo sea para la ferritina plasmática, quizás un “refuerzo” de esa capacidad libre de la transferrina en un intento máximo para evitar la presencia de hierro libre en el plasma. Tal vez el pico de hiperferritinemia que se detecta inmediatamente después de la administración de hierro endovenoso tenga ese mismo significado. La fórmula de que cada ug/L de ferritina corresponde a 7.5-8 mg de hierro de depósito (relación propuesta en 1972 y basada en pacientes con anemia ferropénica o con sobrecarga de hierro) es válida cuando la ferritina está sometida sólo a su regulación postranscripcional. Pero cuan-

do, además, debe cumplir funciones de reactante de fase aguda, las cosas se complican. ¿En qué medida una hiperferritinemia “aislada” refleja un componente inflamatorio o una sobrecarga de hierro? Uno esperaría, en este último caso, encontrar, además, otros datos que avalen dicha sobrecarga, pero frecuentemente éstos se encuentran ausentes o son mínimos o dudosos. Por eso prefiero encomillar la palabra “aislada”.

Proteína vagabunda (“qué importa saber quien soy, ni de donde vengo, ni a donde voy”), nuestra ignorancia respecto a la ferritina plasmática es supina. Y lo poco que sabemos seguramente lo sabemos mal. Sabemos que está compuesta por 24 subunidades L (igual estructura primaria, igual gen) glicosiladas. Aunque carece de péptido señal, parece ser “segregada” por hepatocitos y macrófagos, en los que su síntesis es incrementada transcripcionalmente por citoquinas inflamatorias (IL-1, FNT α) y postranscripcionalmente por el hierro. Receptores de ferritina se han demostrado en la superficie de hepatocitos, linfocitos (la mayoría de los B, el 30 % de los T), oligodendrocitos, etc. pero, curiosamente, son receptores de cadenas H, no L, salvo en hepatocitos, donde hay receptores de tipo 1 (de cadenas H y L) y de tipo 2 (de cadenas H). El caso de los oligodendrocitos es llamativo: necesitan hierro para la síntesis de mielina, pero no expresan receptores de transferrina, sí de cadenas H de ferritina. TIM-2 (*T cell immunoglobulin-domain and mucin-domain 2*) es el receptor de ferritina detectado en hepatocitos, linfocitos y oligodendrocitos murinos, mientras que en las células capsulares de riñón se ha identificado a Scara5 (*Scavenger Receptor Class A Member 5*)

como receptor de cadenas L de ferritina, con importancia en la organogénesis renal. La ferritina captada por estos receptores entraría a las células por vía endosómica.

En resumen, la ferritina plasmática podría funcionar como un enorme reservorio destinado a capt(ur)ar hierro (¿libre en plasma? ¿entregado/liberado desde células?) en caso de exceso de hierro y/o inflamación/infección, con descarga ulterior en ¿hepatocitos? Pero no podemos descartar que, además, tenga funciones específicas, más fisiológicas que patológicas, en el transporte del hierro.

Causas de hiperferritinemia

Más que una clasificación, sólo corresponde hacer una enumeración de las causas de hiperferritinemia “aislada”.

- inflamaciones, infecciones, neoplasias
- hepatopatías metabólicas (esteatosis no alcohólica), etílica, viral, etc.
- síndrome hiperferritinemia/cataratas

Esteatosis hepática no alcohólica

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), la manifestación hepática del síndrome metabólico, patología que, en países desarrollados, afecta hasta a un 20-30 % de la población adulta, es una de las causas más frecuentes de hiperferritinemia. Del estadio inicial de esteatosis puede progresar a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y, eventualmente, hepatocarcinoma.

En 2005 la *American Heart Association* condicionó el diagnóstico de síndrome metabólico a la presencia de 3 ó más de los siguientes criterios:

- perímetro cintura	> 102 / 89 cm	(hombres / mujeres)
- colesterol HDL	< 40 / 50 mg/dl	(hombres / mujeres)
- triglicéridos	\geq 150 mg/dl	
- glucemia en ayunas	\geq 100 mg/dl	
- tensión arterial	\geq 130/ 85 mmHg	

Frecuentemente los pacientes con síndrome metabólico cursan con hiperferritinemia, un porcentaje significativo de estos pacientes tienen esteatosis hepática no alcohólica y, de hecho, un tercio de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica presentan hiperferritinemia. Típicamente, la ferremia y el porcentaje de saturación de la transferrina están normales o, a lo sumo, ligeramente aumentados.

Esta “hiperferritinemia dismetabólica” debe ser diferenciada de la “sobrecarga de hierro dismetabólica” (DIOS), en la que sí hay una sobrecarga histológica de hierro, habitualmente leve, demostrable por resonancia nuclear magnética o punción biopsia hepática, que, como tal, corresponde ser manejada terapéuticamente.

Pero la cuestión pasa por cuál es el significado clí-

nico de esa hiperferritinemia dismetabólica sin sobrecarga histológica de hierro. Sabemos que correlaciona directamente con el índice de masa corporal (peso corporal dividido por el cuadrado de la altura) y la severidad clínica de la esteatosis. ¿Causa o consecuencia? ¿La hiperferritinemia es sólo un marcador, ya sea de «exceso» de hierro o de componente inflamatorio, o ese eventual «exceso» de hierro contribuye a la fisiopatología de la esteatosis? En principio todas las preguntas parecen tener una respuesta positiva. Por un lado está demostrado que el estrés oxidativo generado por un exceso de hierro contribuye a la progresión de la esteatosis, pero por otro lado es extremadamente difícil definir con certeza en qué medida esa hiperferritinemia refleja un exceso real de hierro (aun sin evidencia histológica de sobrecarga) o un componente inflamatorio. Y en consecuencia, ¿corresponde tratar de disminuir terapéuticamente esa hiperferritinemia en beneficio de la evolución clínica del paciente? Salomónicamente podría decirse que si la ferritinemia es muy alta, una quelación prudente con sangrías puede llegar a ser beneficiosa, pero que si es leve, seguramente el resto de las medidas higiénico-dietéticas indicadas en estos pacientes van a ser de importancia mucho mayor que algunas sangrías posiblemente superfluas.

Etilismo ± hepatopatía alcohólica

Aunque la hepatopatía alcohólica aparece cuando el consumo diario de alcohol supera los 60 g, consumos a partir de 10 g ya incrementan en forma lineal los niveles de ferritinemia. Tras la suspensión del hábito etílico la hiperferritinemia se reduce al cabo de un mes y también, aunque no siempre, puede regresar el grado de esteatosis hepática etílica. Se suele atribuir la hiperferritinemia a una inhibición de la síntesis de hepcidina por el alcohol, pero, de ser así, la eventual sobrecarga de hierro tendría un patrón hemocromático, que de hecho no es evidente.

Síndrome hiperferritinemia/cataratas

Mutaciones en el IRE (*IRP responsive element*) a 5' del gen *FTL* o en el primer segmento helicoidal A con aumento de su hidrofobicidad y, consecuentemente, de su secreción, determinan una cantidad aumentada en plasma de cadenas L de ferritina, con hiperferritinemia y depósito de las mismas en cristalino, deparando cataratas a edad temprana (síndrome hiperferritinemia/cataratas). El cuadro clínico y

su herencia autosómica dominante facilitan su sospecha. El metabolismo de hierro es normal y no hay sobrecarga. La relación entre mutaciones en el gen *FTL* e hiperferritinemia es prueba de que las cadenas livianas de ferritina citoplasmática y plasmática son codificadas por el mismo gen.

Comentario final

Como ciegos palpando distintas partes de un elefante, aún nos falta mucho para interpretar holísticamente este entramado complejísimo que la biología ha ido diseñando minuciosamente a lo largo de millones de años para lidiar con un simple y vulgar átomo, vigésimo sexto en la tabla periódica y con dos electrones en su capa externa, tan imprescindible como peligroso.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ganz T, Nemeth E. Hpcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1434-43.
2. Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*. 2014 Jul 24;124(4):479-482.
3. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2015 May;22(3):199-205.
4. Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*. 2014 Jul 24;124(4):479-82.
5. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab*. 2015 Nov 3;22(5):777-87.
6. Camaschella C, Pagani A, Nai A et al. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*. 2016 May;38 Suppl 1:20-6.
7. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hpcidin. *Adv Nutr*. 2017 Jan 17;8(1):126-136.
8. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760-9.

9. Latunde-Dada GO. Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. *Biochim Biophys Acta*. 2017 Aug;1861(8):1893-1900.
10. Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydlowski SP, Spada C. Hfeidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematol*. 2017 May 18;137(4):220-236.
11. Porter JB, Garbowski M. The Pathophysiology of Transfusional Iron Overload. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Aug;28(4):683-701.
12. Wood JC. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. *Br J Haematol*. 2015 Jul;170(1):15-28.
13. Pietrangelo A. Genetics, Genetic Testing and Management of Hemochromatosis: 15 years since hfeidin. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1240-1251.
14. Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: a cleared land, keeping mysteries. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):505-515.
15. Pietrangelo A. Mechanisms of iron hepatotoxicity. *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):226-227.
16. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed?. *Eur J Intern Med*. 2016 Sep;33:21-7.
17. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int*. 2016 Jan;36 Suppl 1:116-23.
18. Ravasi G, Pelucchi S, Mariani R et al. Unexplained isolated hyperferritinemia without iron overload. *Am J Hematol*. 2017 Apr;92(4):338-343.
19. Bardou-Jacquet E, Brissot P. Diagnostic Evaluation of Hereditary Hemochromatosis (HFE and Non-HFE). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Aug;28(4):625-635.
20. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene*. 2015 Dec 15;574(2):179-2.
21. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):706-16.
22. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):759-770.
23. Détiyaud L, Island ML, Jouanolle AM et al. Ferroportin Diseases: Functional Studies, a Link Between Genetic and Clinical Phenotype. *Hum Mutat*. 2013 Nov;34(11):1529-36.
24. Wang CY, Babitt JL. Hfeidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016 May;23(3):189-97.
25. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol*. 2016 Feb;172(4):512-23.
26. Pietrangelo A. Mechanisms of iron hepatotoxicity. *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):226-7.
27. Arezes J, Nemeth E. Hfeidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol*. 2015 May;37 Suppl 1:92-8.
28. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):211-8.