Rev Clin Esp. 2025;225(Supl 1):S1048

Revista Clínica Española

https://www.revclinesp.es

1125 - ESTUDIO OBSERVACIONAL EN HEMOCROMATOSIS SIN MUTACIONES IDENTIFICADAS: DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

Ana María Aldea Gamarra, Marta Salas Sánchez, Rita García Martínez, Luis Antonio Álvarez-Sala Walther y Rubén Alonso Beato

Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Resumen

Objetivos: Describir las características basales, fenotípicas, diagnósticas, terapéuticas y la evolución de pacientes con hemocromatosis con genética desconocida.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo incluyendo pacientes con diagnóstico de hemocromatosis con genética desconocida, valorados en algún momento en consulta monográfica de ferropatología del servicio de Medicina Interna en un hospital de tercer nivel entre el 1 de enero de 2023 y 15 de mayo de 2024. Se expresan las variables cualitativas en forma de frecuencias y porcentajes; las cuantitativas, como mediana y rango intercuartílico (RIC) al no seguir una distribución normal.

Resultados: Se analizan 10 pacientes con hemocromatosis con genética desconocida. Los resultados se reflejan en la tabla.

Características basales de la cohorte (N = 10)	
Variable	Valor/Frecuencia
Género	Varón: 9 (90,0%)/Mujer: 1 (10,0%)
Edad al diagnóstico (años)	Mediana: 56,5 (RIC: 46-68)
Procedencia	España: 10 (100,0%)
Consumo de alcohol	Sí: 7 (70,0%)/No: 3 (30,0%)
Consumo de alcohol de riesgo	No: 10 (100,0%)

Obesidad	Sí: 6 (60,0%)/No: 4 (40,0%)
Dislipemia	Sí: 4 (40,0%)/No: 6 (60,0%)
Hepatopatía metabólica/esteatosis	Sí: 3 (30,0%)/No: 7 (70,0%)
Antecedente de hepatitis viral (VHB)	Sí: 2 (20,0%)/No: 8 (80,0%)
Cardiopatía isquémica	Sí: 1 (11,1%)/No: 8 (88,9%)
Hipotiroidismo/Hipertiroidismo	Ambos: No en todos los casos
Cáncer	Sí: 1 (10,0%)/No: 9 (90,0%)
Antecedente familiar de hemocromatosis	Sí: 1 (10,0%)/No: 8 (80,0%)/Dudoso: 1 (10,0%)
Hemocromatosis HFE	No: 10 (100,0%)
Genética desconocida	Sí: 10 (100,0%)
Estudio genético ampliado	Sí (completo o parcial): 9 (90,0%)/No: 1 (10,0%)
Sobrecarga férrica sérica	Sí: 8 (80,0%)/No: 2 (20,0%)
Ferritina al diagnóstico (ng/mL)	Mediana: 699 (RIC: 614-892) [N = 8]
IST al diagnóstico (%)	Mediana: 53,5 (RIC: 40-59) [N = 8]
Sobrecarga férrica hepática	Sí: 7 (70,0%)/No: 3 (30,0%)
RMN hepática realizada	Sí: 7 (70,0%)/No: 3 (30,0%)
Sobrecarga hepática en RMN	Presente en todos los que se la hicieron (7/7)
Biopsia hepática realizada	Sí: 1 (10,0%)/No: 9 (90,0%)
Diagnóstico por alteración analítica	Sí: 10 (100,0%)

0014-2565 / © 2025, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Flebotomías realizadas	Sí: 8 (80,0%)/No: 2 (20,0%)
Pauta de mantenimiento	2-3/año: 4 (50,0%)/Susp.: 3 (37,5%)/1/año: 1 (12,5%)
Reacciones adversas a flebotomía	Sí: 2 (25,0%)/No: 6 (75,0%)
Anemia que impide continuar flebotomías	Sí: 1 (11,1%)/No: 8 (88,9%)
Años de seguimiento	Mediana: 11,2 (RIC: 5,4-19,3)
Mortalidad por cualquier causa	No: 10 (100,0%)

Discusión: Desde el descubrimiento del gen HFE en 1996, se han clasificado otros subtipos de hemocromatosis con diferentes genotipos. Este estudio describe pacientes con sobrecarga férrica sin mutaciones en los genotipos HFE, TFR2, SLC40A1, HAMP y HJV, constituyendo una entidad minoritaria. El 90% de los pacientes fueron varones, lo que concuerda con la literatura, donde la sobrecarga férrica se manifiesta con mayor frecuencia y gravedad en hombres[1]. La mediana de edad fue de 55 años (RIC 44-68), compatible con la edad habitual de diagnóstico en hemocromatosis no HFE[2]. El 70% consumían alcohol, lo que potencia el daño hepático. Además, coexistían comorbilidades metabólicas en el 60% (obesidad), 40% (dislipemia) y 30% (hepatopatía metabólica), lo que complica el diagnóstico diferencial por la frecuente coexistencia de hemocromatosis con enfermedades hepáticas metabólicas[3]. Solo un paciente tenía antecedentes familiares de hemocromatosis, lo que podría reflejar una menor conciencia o subdiagnóstico familiar. Todos los pacientes tenían un genotipo no HFE y el 90% fueron sometidos a estudios genéticos ampliados, lo cual es crucial para identificar variantes más raras en genes como TFR2, SLC40A1, HAMP y HJV[4]. En cuanto a la afectación orgánica, se confirmó sobrecarga hepática significativa en 7 pacientes por RMN y en uno por biopsia hepática. El tratamiento consistió en flebotomías en el 80% de los pacientes, con buena tolerancia y sin efectos adversos relevantes. Aunque esta indicación está mejor establecida en pacientes con hemocromatosis HFE, existe consenso en extender su uso a pacientes con sobrecarga férrica documentada, incluso sin una base genética identificada[5]. No se observaron casos de mortalidad relacionada, lo que puede interpretarse como un diagnóstico precoz o un tratamiento efectivo. El seguimiento a largo plazo sigue siendo clave en este subgrupo.

Conclusiones: La hemocromatosis con genotipo desconocido puede cursar con sobrecarga férrica significativa y afectación hepática. Es esencial mantener un alto índice de sospecha clínica y utilizar herramientas diagnósticas avanzadas, como la resonancia magnética hepática y el estudio genético ampliado, incluso en ausencia del genotipo HFE clásico.

Bibliografía

1. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Hemochromatosis. Lancet. 2016;388(10045):706-16.

2. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Gastroenterology. 2010;139(2):393-408.

3. Adams PC, Barton JC. Hemochromatosis. Lancet. 2007;370(9602):1855-60.

4. Krawczyk M, et al. Genetic variation in iron metabolism and liver disease: HFE and beyond. World J Gastroenterol. 2016;22(45):9870-86.

0014-2565 / © 2025, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

5. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Hemochromatosis. J Hepatol. 2022;77(2):479-502.

0014-2565 / © 2025, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.