

Prevalencia de hemocromatosis en trabajadores sanos. Importancia de añadir en la analítica de perfil bioquímico una saturación de transferrina

C. MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J. MARTÍNEZ CADILLA, M. GIL*, B. SOPEÑA, J. TORRES*, E. CORDEIRO*, M. SEIJAS, J. DE LA FUENTE, M. J. MÉNDEZ

Servicio de Medicina Interna y Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Xeral-Cíes. Vigo. Universidad de Santiago. Vigo.

**Centro de Seguridad e Higiene. Pontevedra. Servicios de Medicina Laboral e Higiene Industrial. Vigo.*

PREVALENCE OF HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS AMONG HEALTHY WORKERS. DIAGNOSTIC VALUE OF TRANSFERRIN SATURATION ASSAY

RESUMEN

Objetivo: La hemocromatosis es la enfermedad genética más común en la población blanca (dos a ocho casos por mil habitantes). Está caracterizada por una absorción excesiva de hierro, que conlleva a un acúmulo del mismo en diversos órganos. Su diagnóstico precoz, con la instauración de sangrías periódicas, condiciona que estos enfermos puedan igualarse a la población sana, tanto en calidad de vida como en supervivencia. Esto hace muy aconsejable la realización de despistaje de esta enfermedad en la población aparentemente sana. Aunque se han hecho grandes avances en los estudios genéticos de esta población, sigue siendo una saturación de transferrina (ST) elevada (superior a 60%) el test más utilizado para iniciar una aproximación diagnóstica de la enfermedad. Nosotros realizamos ST a un grupo de trabajadores sanos para confirmar en nuestro medio la utilidad de este test en el diagnóstico de hemocromatosis.

Método: Estudio prospectivo sobre 1.131 trabajadores activos que acuden a una revisión anual a un Centro Oficial de Seguridad e Higiene, practicándoseles a todos ST. Si ésta resulta elevada son derivados a un Centro Hospitalario para continuar con la aproximación diagnóstica de la hemocromatosis.

Resultados: La ST resultó elevada en 22 trabajadores, de los cuales son estudiados 21 en un Centro Hospitalario. En once se normaliza la ST después de abstinencia de alcohol o al repetir el análisis. A nueve se les propone biopsia hepática, realizándose en seis. De estos seis se confirmó la hemocromatosis en tres, lo que hace una prevalencia confirmada, al menos, de 2.6 por mil habitantes.

Conclusiones: Creemos que la saturación de transferrina es útil para iniciar el despistaje de hemocromatosis y que debería imponerse como parte del perfil bioquímico de analítica rutinaria. Otros métodos diagnósticos menos engorrosos que la biopsia hepática son necesarios para confirmar la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Hemocromatosis. Saturación de transferrina.

ABSTRACT

Aim: Hereditary hemochromatosis is the most common inherited disorder in white population (2-8 cases per 1000 inhabitants). Hemochromatosis is characterized by increased intestinal absorption of iron leading to its deposition into multiple organs. An early diagnosis and proper management with frequent phlebotomies are known to improve life expectancy and quality of life. Diagnosis is suggested by an elevated Transferrin saturation (TS) (more than 60%).

Method: Prospective study of the level of TS among 1131 healthy workers, who came to the Security and Hygiene Official Centre for their annual revision had been undertaken.

Results: Twenty-two workers had high TS; in 10 of them the increase of TS was confirmed on repeated determinations. Liver biopsy was performed in six (and refused by the other four), eventually a diagnosis of hemochromatosis was confirmed in three (in-group prevalence of 2.6 per 1000 people).

Conclusions: In our experience, TS is the most appropriate initial screening test for detecting hereditary hemochromatosis in a normal population.

KEY WORDS: Hereditary hemochromatosis. Transferrin saturation.

Martínez-Vázquez C, Martínez Cadilla J, Gil M, Sopeña B, Torres J, Cordeiro E, Seijas M, de la Fuente J, Méndez MJ. Prevalencia de hemocromatosis en trabajadores sanos. Importancia de añadir en la analítica de perfil bioquímico una saturación de transferrina. An Med Interna (Madrid) 2000; 17: 628-631.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis es una enfermedad hereditaria caracterizada por una excesiva absorción intestinal de hierro (1,2),

que conlleva un progresivo acúmulo dañino del mismo en diversos órganos que se expresa clínicamente con diversas complicaciones, algunas fatales como cirrosis hepática, miocardiopatía y diabetes mellitus (3). Estas manifestaciones, si

Trabajo aceptado: 6 de Junio de 2000

Correspondencia: César Martínez-Vázquez. C/ Gran Vía, 3-2 - 36204 Vigo.

el diagnóstico es precoz, pueden ser prevenidas con la instauración de un programa de sangrías periódicas (4) resultando, a su vez, irreversibles cuando éstas se retrasan (5).

La prevalencia de la enfermedad es alta, estimándose entre dos y ocho casos por mil personas (6-11), lo que la convierte en la enfermedad genética más común en la población de raza blanca (4).

Aunque desde 1996 se han hecho grandes avances sobre las mutaciones genéticas en las que se sustenta la enfermedad (12,13) no está recomendado un estudio genético como "screening" en la población (14). El estudio fenotípico fundamentado en una saturación de transferrina elevada sigue siendo el método diagnóstico más útil y barato para descartar o iniciar el estudio más profundo de la enfermedad (9).

Motivados por lo arriba expuesto y después de confirmar la alta prevalencia de hemocromatosis en nuestros pacientes diabéticos (15), iniciamos un estudio prospectivo en población trabajadora que acude a una revisión de medicina preventiva, añadiendo en la analítica de perfil bioquímico una saturación de transferrina, con la hipótesis que descubriríamos casos precoces sin diagnosticar, lo que a su vez conllevaría a diagnóstico de familiares directos.

SUJETOS Y MÉTODOS

La muestra poblacional a estudiar fueron 1131 sujetos varones con edad superior a 30 años, trabajadores en activo, en distintas empresas y que una vez por año son remitidos para estudio al Centro de Seguridad e Higiene de Pontevedra.

En todos los pacientes se determina la saturación de transferrina aparte de perfil sérico bioquímico con enzimas hepáticas y glucosa.

Los pacientes en los que se detecta una saturación de transferrina superior a 60%, son derivados a un Centro Hospitalario Universitario en donde son interrogados acerca de sus antecedentes familiares y personales, cuantificando gramos de ingesta de alcohol por día, repitiéndose la saturación de transferrina con perfil bioquímico sérico y aparte ferritina, pruebas de coagulación y proteinograma. Cuando las enzimas hepáticas están alteradas se realiza además: anticuerpos antiovirus C, HBsAg y marcadores del virus B, Ceruloplasmina, 1- antitripsina y ANA. Ante la sospecha clínica de Porfiria Cutánea Tarda se cuantifican las uroporfirinas en orina de 24 horas. Si los pacientes ingieren más de 80 gramos por día de etanol, se recomienda abstinencia eólica de 2 meses, repitiéndose la saturación de transferrina, ferritina y enzimas hepáticas transcurrido este tiempo. Si dicha saturación se mantiene alta después de este periodo en los bebedores o en la segunda determinación hospitalaria en los no bebedores, previa ecografía abdominal que descarte lesiones ocupantes de espacio en hígado, se le propone biopsia hepática percutánea con control ecográfico. A los reacios a la práctica de biopsia hepática se le ofertan sangrías de 400 cc semanales, objetivando su posible anemización o ausencia de la misma, lo que descarta o confirma el acúmulo de hierro corporal.

La biopsia hepática es dividida en dos fragmentos, uno de los cuales es procesado en el Servicio de Anatomía Patológica en donde la presencia de cirrosis, grado de fibrosis y depósito

férico es investigado utilizando métodos aceptados (16,17) y, otro fragmento es sometido a cuantificación de hierro en tejido hepático seco, realizándose por último el índice de hierro hepático, dividiendo la concentración ($\mu\text{mol/g}$) por la edad (18). Se considera diagnóstico de hemocromatosis un índice de hierro hepático superior a 2. Una vez hecho el diagnóstico se posibilita estudio fenotípico y genotípico a los familiares directos.

Los niveles séricos de hierro, transferrina y ferritina son medidos mediante un todo comercializado de Ciba-Corning. Se considera normal una tasa de hierro entre 70 y 180 mg y una saturación entre 24 y 45%.

La ferritina sérica es medida mediante técnica comercial de Allegro-Nichols por IRMA, considerándose normales para varones las cifras entre 24 y 336 microg./litro.

La cuantificación de hierro en tejido hepático seco se realiza mediante un aparato A.A. con llama marca Perkin Elmer, mod 1100-B, previa digestión de la muestra con una mezcla de $\text{NO}_3\text{H}:\text{SO}_4\text{H}_2$ (1:1) a $110\pm 5^\circ\text{C}$ durante dos horas.

RESULTADOS

De los 1131 trabajadores estudiados en el Centro de Seguridad e Higiene se objetivó una saturación de transferrina superior a 60% en 22, de éstos acuden al Centro Hospitalario 21.

Al repetirse de nuevo la saturación de transferrina en estos 21 sujetos, recomendándose abstinencia de alcohol durante dos meses en aquellos en que se recoge el antecedente de ingesta superior a 80 g/día durante años, apreciamos normalización de la misma en once pacientes, quienes a su vez tuvieron un perfil de enzimas hepáticas normales. Un paciente no acudió a la segunda visita hospitalaria. En los 9 restantes se volvió a objetivar saturación de transferrina elevada. A su vez, de estos 9 en seis se realizó biopsia hepática, obteniéndose datos anatómo-patológicos de siderosis en tres (uno de ellos ya con cirrosis micronodular asociada y siderosis grado IV y los otros dos con siderosis leve) y de los otros tres, en dos se apreció esteatosis y algún infiltrado inflamatorio compatibles con etilismo y en uno la biopsia fue informada como normal. A su vez, en los tres primeros con siderosis el índice de hierro hepático fue superior a 2. Al contrario, en las tres muestras de biopsias sin siderosis el índice de hierro hepático fue inferior a 2. Por lo tanto, sólo en un 50% de los pacientes biopsiados por saturación de transferrina elevada se confirmó una hemocromatosis, esto hace una prevalencia confirmada de 2.6 por mil en esta muestra. Los otros datos de perfil bioquímico y ferritina de estos pacientes son expresados en la tabla I. A los otros tres pacientes se le propuso también biopsia hepática o sangrías, a lo que se negaron, no acudiendo de nuevo a la consulta. Las determinaciones de HBsAg, anticuerpos antiovirus C, Alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina y ANA realizados a todos los pacientes con alteraciones de enzimas hepáticas fueron normales o negativas.

Los tres pacientes en que se confirmó hemocromatosis llevan varios meses con sangrías semanales, persistiendo elevadas las tasas de Ferritina y saturación de transferrina. Se ha iniciado un estudio genético familiar de cuyos resultados estamos pendientes.

TABLA I
DATOS ANALÍTICOS DE LOS SEIS PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA

Edad	GOT	GPT	F. Alc.	Bilirrubina	Ferritina	Fe	Saturación Transferina	Anatomía Patológica	IfeH
60	43	47	220	0,9	703	185	90%	Siderosis moderada focos de necrosis	>2
40	72	95	300	1,1	295	94	66,3%	Estasosis hepática	<2
32	45	26	290	1	135	334	65,7%	Esteatosis leve	<2
45	35	30	240	0,9	200	155	69,4%	Sin alteraciones	<2
41	38	40	220	1,1	487	230	100%	Siderosis leve-moderada	>2
44	52	90	250	0,8	>2000	190	79,7%	Siderosis grado IV cirrosis micronodular	>2

DISCUSIÓN

Al ser la hemocromatosis una enfermedad tan prevalente (hasta 8 casos por mil habitantes) (19) y condicionar su diagnóstico precoz mediante una terapéutica eficaz y sencilla con flebotomías, un beneficio tan grande (estos pacientes pueden igualarse en cuanto a calidad de vida y supervivencia a la población sana) (14), hace muy aconsejable su despistaje en la población general (20). En este sentido, aunque la medida de niveles de ferritina han sido usados para determinar carga férrica (21), es la saturación de transferrina el test fenotípico más sensible y más utilizado por prácticamente todos los autores, que se plantean un estudio de prevalencia de hemocromatosis en determinadas poblaciones (7,10,21). Si el estudio se realiza sobre varones con edad superior a 30 años, como hicimos nosotros, al ser éste el grupo con mayor probabilidad de expresión clínica, dicha prevalencia debería aumentar (19,10). Nosotros utilizando este test detectamos una prevalencia de 2.6 por mil habitantes lo que confirma en nuestro medio lo ya detectado en otros países (10), aunque con una tasa discretamente inferior a los detectados por otros autores (7,8,21), posiblemente en relación a lo reducido de nuestra muestra. De todas formas, no se pudo estudiar a cinco pacientes en los que es posible que hubiese algún otro caso.

Comentario aparte merecen los estudios genéticos sobre las mutaciones C282Y y H63D, sobre las que fundamentalmente se sustenta la enfermedad y su utilidad como "screening" en la población general (14,19,22-24). Podemos decir a la luz de las últimas publicaciones que este test no debe ser utilizado en la población general, puesto que un porcentaje de los mismos se quedarían sin diagnosticar al no objetivarse dichas mutaciones, pero si tener hemocromatosis (19,25,26), y sobre todo por encontrar homocigotos (C282Y y H63D) que nunca van a desarrollar la enfermedad (27,28). Este test debe ser utilizado únicamente, por lo menos hasta tener nueva información, en protocolos de investigación, a excepción de estudios familiares de pacientes con hemocromatosis con una mutación probada (14,27), siempre contando con una adecuada información genética posterior.

Aunque la saturación de transferrina sirve para el inicio del estudio de prevalencia sobre hemocromatosis, y su costo-efectividad ha sido ampliamente probada (29,30),

su variabilidad y falta de estandarización obliga a repetir este análisis, siendo muy frecuente, como realmente ocurrió en muchos de nuestros pacientes, que ésta se normalice en una segunda determinación (19) o después de un periodo de abstinencia de alcohol (3). En cualquier caso, hasta el momento, se hace imprescindible para confirmar el diagnóstico de hemocromatosis la práctica de biopsia hepática y realización del índice de hierro hepático (31,32), puesto que una saturación de transferrina repetidamente elevada puede encontrarse en enfermedades primarias de hígado o sobrecargas secundarias de hierro (33), como ocurrió en algunos de nuestros pacientes. Todo esto hace muy necesario otros métodos diagnósticos que obvian biopsias hepáticas innecesarias o de baja rentabilidad diagnóstica y mal aceptadas habitualmente por los pacientes.

Precisamente para obviar lo engorroso de la biopsia hepática, se han propuesto sangrías periódicas (8,19) para los pacientes que rehúsan la biopsia. Se acepta como umbral para diagnosticar una hemocromatosis 20 sangrías, que provocan una deplección de 4-5 gramos de hierro sin que condicionen anemia, lo que permitiría distinguir esta enfermedad de otras que cursan con saturación de transferrina elevada, pero sin los depósitos tan importantes observados en la hemocromatosis (34). Nosotros se lo propusimos a nuestros pacientes, pero tampoco esta medida es fácilmente aceptada.

Es posible que en futuro, con determinaciones de ferritina, estudios genéticos y sangrías periódicas, podamos los clínicos diagnosticar y manejar enfermos con hemocromatosis sin necesidad de biopsia hepática (19), pero hasta el momento ésta es imprescindible (31,32).

Lo que se puede concluir, después de este trabajo, es que la hemocromatosis es una enfermedad muy prevalente también en nuestro medio, que se debería imponer como parte del "screening" analítico de la población aparentemente sana una saturación de transferrina y que nuevos métodos de confirmación diagnóstica, distintos a la biopsia hepática, son necesario en la hemocromatosis.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una ayuda para Proyectos de Investigación de la Xunta de Galicia.

Bibliografía

1. Crosby WH, Conrad ME Jr, Whelby MS. The rate of iron accumulation in iron storage disease. *Blood* 1963; 22: 429-440.
2. Bothwell TH, Charlton RW. A general approach to the problems of iron deficiency and iron overload in the population at large. *Semin Hematol* 1982; 19: 54-67.
3. Niederau C, Fisher R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119.
4. McDonnell SM, Preston BL, Jewel SA, et al. A survey of 2851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999; 106: 619-624.
5. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 932-939.
6. McLaren CE, Gordenk VR, Looker AC, et al. Prevalence of heterozygotes for hemochromatosis in the white population of the United States. *Blood* 1995; 86: 2021-2027.
7. Edwards CQ, Griffen L.M, Goldgar D, Drummond C, Skolnick M.H, Kushner J.P. Prevalence of hemochromatosis among 11065 presumably healthy blood donors. *N Eng J Med* 1988; 318: 1355-1362.
8. Niederau C, Niederau CM, Lange S, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998; 128: 337-345.
9. McDonnell SM, Phatak P, Felitti V, Hover AH, McLaren G. Screening for hemochromatosis in primary care. *Ann Intern Med* 1998; 129: 962-970.
10. Baer DM, Simons JL, Staples RL, Rumore GJ, Morton CJ. Hemochromatosis screening in asymptomatic ambulatory men 30 years of age and older. *Am J Med* 1995; 98: 464-468.
11. Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for hemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trials. *J Med Screen* 1996; 3: 178-184.
12. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
13. Brissot P, Moirand R, Gudayer D, Loreal O, Turlin B, Deugnier Y. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol* 1998; 28: 14-18.
14. Davis JG. Population screening for hemochromatosis: the evolving role of genetic analysis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 905-907.
15. Martínez Vázquez C, Rodríguez M, Prieto I, García-Mayor R.V.G. High prevalence of genetic hemochromatosis among type II diabetic subjects. *Diab Nut Metab* 1993; 6: 155-157.
16. Kent G, Popper H. Liver biopsy in diagnosis of hemochromatosis. *Am J Med* 1968; 44: 837-841.
17. Loreal O, Deugnier Y, Moirand R, et al. Liver fibrosis in genetic hemochromatosis. Respective roles of iron and non-iron-related factors in 127 homozygous patients. *J Hepatol* 1992; 16: 122-127.
18. Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990; 12: 20-25.
19. McDonnell SM, Hover A, Gloe D, Ou C-Y, Coaswell M.E, Grummer-Strawn L. Population-based screening for hemochromatosis using phenotypic and DNA testing among employees of health maintenance organizations in springfield, Missouri. *Am J Med* 1999; 107: 30-37.
20. Cogswell ME, Burke W, McDonnell SM, Franks AL. Screening for hemochromatosis. A public health perspective. *Am J Prev Med* 1999; 16: 134-140.
21. Edwards CQ, Griffen LM, Ajioka RS, Kushner JP. Screening for hemochromatosis: phenotype versus genotype. *Semin Hematol* 1998; 35: 72-76.
22. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-base study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
23. Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis: diagnosis and management in the gene era. *Liver* 1999; 19: 73-80.
24. Adams PC, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1593-1600.
25. Franks AL, Burke W. Will the real hemochromatosis please stand up?. *Ann Intern Med* 1999; 130: 1018-1019.
26. Pietrangello A, Montoni G, Totaro A, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 725-732.
27. Burke W, Thomson E, Houry MJ, et al. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998; 280: 172-178.
28. Bacon B.R, Sadiq S.A. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in End 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 784-789.
29. Phatak PD, Guzman G, Wall J, Robeson A, Phelps CE. Cost effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 769-776.
30. Adams PC, Gregor J.C, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30 years database. *Gastroenterology* 1995; 109: 177-188.
31. Bassett M, Halliday J, Powell L. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986; 6: 24-29.
32. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: a multicenter study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1270-1277.
33. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley K. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 925-931.
34. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. *Clin Chem Acta* 1996; 245: 139-200.