

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Radice R, Lovera A, Rojas S y col.

Hemocromatosis hereditaria con síndrome de ovario poliquístico.

Reporte de un caso. *Rev Arg Med* 2020;8[1]:71-75

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. A CASE REPORT

Rebeca Radice, Alberto Lovera, Shirley Rojas, Fabiola González, Noelia Paredes, Diana Bogarin, Diego Ortigoza, Paulo Sosa, Blas Morel, Susan Ocampos

Recibido: 21 de octubre de 2019.

Aceptado: 16 de diciembre de 2019.

Servicio de Medicina Interna, Fundación Tesái. Ciudad del Este, Paraguay.

RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno caracterizado por un aumento de la absorción intestinal de hierro y la posterior acumulación de este en tejidos como los del hígado, el páncreas, el corazón, las glándulas endocrinas, la piel y las articulaciones. Los síntomas se relacionan con el daño a estos órganos. Que haya o no cirrosis es uno de los determinantes principales del pronóstico.

PALABRAS CLAVE. Hemocromatosis hereditaria, síndrome de ovario poliquístico.

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) is a disorder characterized by an increase in intestinal iron absorption subsequently accumulating in tissues such as the liver, pancreas, heart, endocrine glands, skin and joints. Symptoms relate to damage to these organs. The presence or absence of cirrhosis is one of the main prognostic factors.

KEY WORDS. Hereditary hemochromatosis, polycystic ovary syndrome.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Alberto Lovera. Gral. Bernardino Caballero (CP 85867-110), Ciudad del Este, Paraguay. Tel.: (+595 61) 548-4000. Correo electrónico: medicinainternatesai@hotmail.com.

Caso

Una paciente de 59 años, con hipertensión conocida, diabetes y antecedentes de histerectomía subtotal por miomatosis con anexectomía izquierda por quiste de ovario ocho años atrás consultó a causa de un cuadro de un mes de evolución, con edema simétrico en ambos miembros inferiores. Refirió haber sentido, veinte días antes del ingreso, dolor, calor y rubor en el tercio inferior de la pierna izquierda, con flictenas. Posteriormente, por haber secreción purulenta, visitó a un facultativo, quien prescribió trimetoprima y sulfametoxazol durante cinco días. Una semana antes del ingreso, la paciente registró una dificultad respiratoria de inicio insidioso progresiva en el tiempo, aumento del edema y una nueva zona eritematosa, con mayor temperatura, en el tercio inferior de la pierna izquierda, por lo que acudió al servicio de urgencia, donde ingresó afebril, hemodinámicamente estable, con buena mecánica ventilatoria, escleróticas levemente ictéricas, hiperpigmentación en el rostro, el tórax superior y los miembros inferiores y edema simétrico en ambos miembros inferiores (frío, indoloro, Godet +++). En el tercio inferior de la pierna izquierda se observaba un área eritematosa con descamación superficial y temperatura aumentada. Ante el examen clínico de hiperpigmentación, diabetes sacarina y afectación hepática, se solicitaron estudios de laboratorio que evidenciaron ferritina y saturación de transferrina elevadas, hepatograma alterado, hipoalbuminemia y lutropina, hormona foliculoestimulante y cortisol disminuidos. Además, la insulina y la testosterona se revelaron aumentadas en una ecografía transvaginal que informó de un ovario derecho multiquístico, compatible con un síndrome de ovario poliquístico. Se realizó una ecografía Doppler abdominal de vena porta, en la que se constataron signos de hepatopatía crónica inespecífica que fueron asociados a signos de hipertensión portal segmentaria y ascitis. Una vez analizados estos resultados asociados a la clínica de la paciente, se concluyó el diagnóstico de hemocromatosis.

Comentario

La hemocromatosis es un trastorno genéticamente heterogéneo resultante de la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales. La triada clásica consta de cirrosis, diabetes sacarina e hiperpigmentación de la piel. Una vez que se identifica un paciente con HH, se recomienda realizar el estudio del genotipo y del fenotipo a todos los familiares de primer grado.

Conclusión

El diagnóstico se basa en la demostración de la existencia de una sobrecarga férrica mediante la determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica, en la que ambas

se encuentran aumentadas. El tratamiento de elección es la flebotomía, pero, cuando esta no se tolera o está contraindicada, se utilizan quelantes.

Introducción

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno producido por la acumulación patológica de hierro en el organismo y engloba varios trastornos hereditarios. Incluye varias formas clínicas que responden a distintos tipos de alteraciones genéticas, tales como las relacionadas con el gen HFE y aquellas no relacionadas con él (Tabla 1) (1). El defecto primario en el gen HFE fue descrito por primera vez en 1996. En las últimas dos décadas se han detectado mutaciones en otros genes como los de la hemojuvelina, la hepcidina, el receptor de transferrina 2 y la ferroportina. La hormona HAMP (siglas en inglés para péptido antimicrobiano de hepcidina) es la principal reguladora de la absorción de hierro a través de su unión a la ferroportina, a la cual degrada (2). La característica principal de la HH es un incremento en la absorción intestinal de hierro mediante un aumento de la tasa de hierro que se extrae de la dieta, un incremento de la ferroportina y un aumento en la expresión del DMT1 (siglas en inglés para transportador de metales divalentes 1) (1).

El hierro se deposita en principio en las células parenquimatosas, en tanto que la acumulación en las células del sistema reticuloendotelial ocurre de forma tardía. Los síntomas relacionados con la sobrecarga de hierro aparecen entre los 40 y los 60 años en los hombres y más tardíamente, después de la menopausia, en las mujeres. Esta enfermedad consta de una afectación orgánica múltiple; así, a nivel hepático se observan hepatomegalia, fibrosis progresiva y cirrosis, acompañadas de una alteración de las transaminasas y un mayor riesgo de sufrir hepatocarcinomas. Además, se pueden constatar diabetes sacarina, artropatía, hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperpigmentación cutánea, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo y síntomas constitucionales (3).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (HH)

HH relacionada con el gen *HFE* o HH de tipo I

Mutación homocigota C282Y

Mutación heterocigota H63D/C282Y

HH no relacionada con el gen *HFE*

HH de tipo II o juvenil

Mutación hemojuvelina (HJV): HH de tipo IIa

Mutación hepcidina: HH de tipo IIb

HH de tipo III, asociada al receptor 2 de la transferrina (TfR2)

HH de tipo IV, mutación de la ferroportina (SLC40A1)

HH de tipo V, mutación de la H-ferritina

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), reconocido como uno de los trastornos endócrinos/metabólicos más comunes en las mujeres, fue descrito por primera vez en 1935. Entre las principales características del SOP se incluyen el exceso de andrógenos, la disfunción ovulatoria o los ovarios poliquísticos. Además, se observan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, lo cual podría empeorar con obesidad (4).

Caso clínico

Una paciente de 59 años de edad consultó a raíz de la aparición de edemas simétricos en ambos miembros inferiores, un cuadro que se había iniciado un mes antes del ingreso. Además, refirió haber sentido veinte días antes dolor y ruborización en el tercio inferior de la pierna izquierda, con flictenas. Posteriormente, ante la presencia de secreción purulenta, consultó a un facultativo, quien prescribió trimetoprima y sulfametoxazol durante cinco días, lo cual produjo una mejoría parcial. Una semana antes del ingreso, se agregaron al cuadro una dificultad respiratoria de inicio insidioso

progresivo en el tiempo a mínimos esfuerzos, un aumento del edema y la nueva aparición de una zona eritematosa, con temperatura aumentada, en el tercio inferior de pierna izquierda, además de astenia. Ante dicho cuadro, decidió acudir al servicio de urgencias de nuestro centro.

Como antecedentes patológicos personales refirió hipertensión arterial, diabetes sacarina, obesidad. Se había sometido a una histerectomía subtotal más anexectomía izquierda por una miomatosis y un quiste en el ovario izquierdo ocho años atrás. Negó asma, alergias y hábitos tabáquicos y enólicos.

El examen físico arrojó los siguientes resultados: frecuencia cardíaca (FC), 88; presión arterial (PA), 150/90; temperatura (T), 36,2 °C; frecuencia respiratoria (FR), 22, y saturación de oxígeno (Sat O₂), 100% sin oxígeno. Se registraron mucosas normohidratadas, escleróticas levemente ictéricas, hiperpigmentación en el rostro y los miembros inferiores, normocoloreadas en las demás zonas (Figs. 1-3). Se observó un edema simétrico en ambos miembros inferiores (pierna y pie), frío, indoloro, Godet +++. En el tercio inferior y parte del tercio medio de la pierna izquierda se evidenció una zona eritematosa, con descamación superficial y temperatura levemente



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.



Figura 4.

umentada (Fig. 4). Los demás aparatos y sistemas no mostraron particularidades.

La paciente permaneció afebril, hemodinámicamente estable, con tendencia a la hipertensión y buena mecánica ventilatoria, lúcida y colaboradora durante toda su internación. Se inició un tratamiento con ceftriaxona y clindamicina, en el que, durante cuatro días, se cubrió empíricamente la piel y las partes blandas. Se cambiaron los antibióticos por trimetoprima y sulfametoxazol (durante dos días). Se solicitó una ecografía Doppler venosa de ambos miembros inferiores, en la que no se observaron signos de trombosis venosa superficial, profunda, aguda ni crónica; además, este estudio mostró una insuficiencia venosa superficial leve en el nivel ostial bilateral de la vena safena parva, una vena poplítea izquierda con leve reflujo (signos de insuficiencia leve) y edema de tejidos blandos con predominio en ambas pantorrillas y pies. Ante el examen clínico de hiperpigmentación, diabetes sacarina y afectación hepática se sospechó de HH. Se solicitaron estudios de laboratorio que arrojaron los siguientes resultados: ferritina, 885 ng/ml, y saturación de transferrina, 96%, (ambas aumentadas); hepatograma alterado, con glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), 103 UI/l, y transaminasa glutámico pirúvica (TGP), 74 UI/l; bilirrubina total, 2,5 mg/dl; bilirrubina directa, 1,5 mg/dl, y bilirrubina indirecta, 1 mg/dl; proteínas totales, 6,9 g/dl, y albúmina, 3,1 g/dl; hormona foliculoestimulante (FSH, su sigla en inglés), 10,32 mUI/ml; hormona luteinizante (LH, en inglés), 2,51 mUI/ml; hormona adrenocorticotropa (ACTH, en inglés), 5 pg/ml, y cortisol, 1,4 (todos estos disminuidos); tirotrópica (TSH, por sus siglas en inglés), 2,77 mcUI/ml, y tiroxina (T4) libre, 0,96 (ambos dentro del rango de referencia). Además, se encontraron insulina: 53,1 y testosterona total: 1,81; ambos valores estaban aumentados, por lo que

se solicitó una ecografía transvaginal, que informó de un ovario derecho de volumen aumentado multiquístico y folículos de contenido homogéneo de tamaños variables y un área sólida de carácter mixto sin señal positiva a la ecografía Doppler color. Se requirió una ecografía Doppler abdominal de vena porta, que mostró signos de hepatopatía crónica inespecífica (parénquima inhomogéneo difuso de aspecto micronodular) asociados a signos de hipertensión portal segmentaria con permeabilidad de ligamento redondo (circulación colateral) y ascitis (Figs. 5 y 6). Se solicitó un test genético, el cual no pudo realizarse por falta de disponibilidad. Se inició medicación con propranolol y espironolactona y se decidió dar de alta a la paciente, con controles por consultorio ambulatorio, en vista de programar flebotomía.

Discusión

La HH es un trastorno genéticamente heterogéneo resultante de la interacción compleja entre factores genéticos y ambientales (3). La triada clásica consta de cirrosis, diabetes sacarina e hiperpigmentación de la piel (3,5). Su diagnóstico se basa en la demostración de una sobrecarga férrica mediante la determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica, en la que niveles aumentados de ferritina se acompañan de un aumento de la saturación de transferrina (1,3). Esto, sumado a la mutación en el gen HFE, con síntomas o sin ellos, es suficiente para establecer el diagnóstico (3). Además, en la actualidad se cuenta con elastografías mediante ecografía o resonancia magnética nuclear, por lo que, generalmente, no se considera necesaria la biopsia hepática para realizar el diagnóstico (5).



Figura 5.

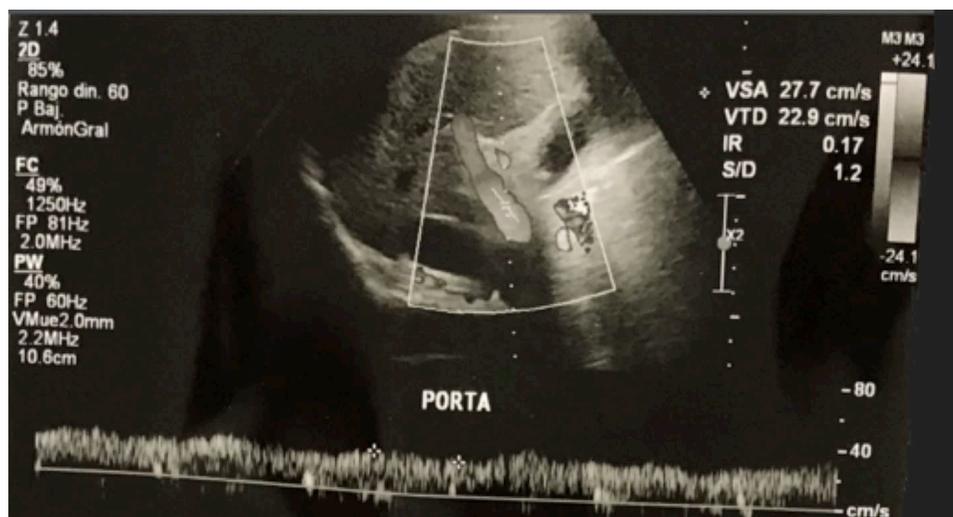


Figura 6.

Una vez que un paciente con HH se ha identificado, se recomienda a todos los familiares de primer grado que se realicen el estudio del genotipo y del fenotipo (1). El tratamiento de elección es la flebotomía, pero, cuando esta no se tolera o está contraindicada, se utilizan quelantes (3). La ferritina sérica y la saturación de transferrina se pueden emplear para controlar la respuesta a la flebotomía (6).

El diagnóstico de SOP se realiza según los criterios de Róterdam, que incluyen alteraciones del ciclo menstrual (oli-

gomenorrea o anovulación), signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismos y ovario poliquístico (visto por ecografía) (7). El factor ambiental más claramente definido que afecta el desarrollo de este síndrome es la dieta y su asociación con la obesidad (4). El tratamiento consiste en cambios en el estilo de vida y anticonceptivos orales, principalmente, pero es posible utilizar antiandrógenos si no se logra una respuesta favorable con eso. Además, contamos con las biguanidas y las tiazolidindionas para reducir los niveles de insulina (8). [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Ortiz Polo I, Paredes Arquiola JM, López Serrano A y col. Hemocromatosis: etiopatogenia, diagnóstico y estrategia terapéutica. *Medicine* 2012;11(19):1153-61
2. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Intern Med* 2018;33(12):2230-6
3. Mesa Latorre JM, García Díaz JD, Corps Fernández D y col. Trastornos del metabolismo del hierro y del cobre. Hemocromatosis y enfermedad de Wilson. *Medicine* 2016;12(19):1094-106
4. Azziz R. Epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate* 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-phenotype-and-genetics-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
5. Bacon BR. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. *UpToDate* 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hereditary-hemochromatosis>
6. Bacon BR. Management of patients with hereditary hemochromatosis. *UpToDate* 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-hereditary-hemochromatosis>
7. Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate* 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
8. Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate* 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>