

Montaño Jaramillo D, Díaz Curiel M

Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz/Quirón Salud Madrid - Madrid (España)

Hemocromatosis y osteoporosis, a propósito de 4 casos

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Fecha de recepción: 05/09/2016

Fecha de aceptación: 12/12/2016

Resumen

Aunque la mayoría de las enfermas con osteoporosis que observamos en la práctica clínica obedecen al grupo de osteoporosis postmenopáusicas o las relacionadas con el envejecimiento, existen algunos casos de osteoporosis en cuyo desarrollo existe alguna enfermedad o factor identificable distinto a la menopausia o al envejecimiento; la mayoría de estas causas están relacionadas con la toma de esteroides, el hipogonadismo, los procesos malignos como el mieloma múltiple, la cirugía gástrica, el alcoholismo, y el tratamiento por anticonvulsivantes. La hemocromatosis hereditaria es otra situación relacionada con la aparición de osteoporosis.

Presentamos 4 casos de pacientes con osteoporosis que padecen también hemocromatosis hereditaria, describiendo sus características y la posible relación de la hemocromatosis hereditaria con la patología ósea.

Palabras clave: *hemocromatosis, osteoporosis, hierro.*

Hemochromatosis and osteoporosis, in reference to 4 cases

Summary

Although most people's osteoporotic conditions treated in clinical practice may be categorized in the postmenopausal osteoporosis group or related to aging, there are some osteoporosis cases linked to the development of some other disease or identifiable factor.

Most of these causes are associated with the taking of steroids, hypogonadism, malignant processes such as multiple myeloma, gastric surgery, alcoholism and treatment with anticonvulsant drugs. Hereditary hemochromatosis is another disorder related to the onset of osteoporosis. In this paper, we present 4 cases of patients with osteoporosis who also suffer hereditary hemochromatosis. The latter's characteristics are described and also its possible relationship with bone disease.

Key words: *hemochromatosis, osteoporosis, iron.*

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por una disminución de la resistencia del hueso con alteración de la calidad y cantidad de la masa ósea que conduce a fracturas patológicas o por fragilidad, siendo el antebrazo, los cuerpos vertebrales y la cadera las localizaciones más comunes.

Entre sus factores de riesgo se encuentran la edad, la menopausia precoz (y cualquier situación de baja producción de estrógenos), las fracturas por fragilidad previas personales (siendo éste el factor de riesgo más importante)² o en familiares de 1º grado, la ingesta inadecuada de derivados lácteos, la toma crónica de glucocorticoides (prednisona a dosis ≥ 5 mg/d o su equivalente durante más 3 meses), un bajo índice de masa corporal -IMC- (< 19 mg/m²), la ingesta elevada y crónica de alcohol y cafeína, y el hábito tabáquico, así como todas aquellas enfermedades que pueden ocasionar una OP secundaria (hipogonadismo, hipertiroidismo, diabetes *mellitus*, insuficiencia renal y enfermedades hepáticas, entre otras).

La hemocromatosis hereditaria (HH), aunque poco común, es una de las enfermedades hepáticas descritas que pueden originar la aparición de OP. La forma de presentación más frecuente es la relacionada con el gen HFE (HH-HFE). Describimos a continuación la existencia de OP en 4 personas que padecen HH-HFE.

Casos Clínicos

A la consulta de Enfermedades Metabólicas Óseas de nuestro Hospital acudieron 4 pacientes, mujeres, quienes fueron diagnosticadas de OP y que padecían HH; desconocemos la incidencia real de OP en pacientes con HH en nuestro Centro dado que aún no se realiza DXA a todos estos pacientes.

1ª paciente: Fue diagnosticada de HH-HFE e hipogonadismo hipofisario a los 25 años y de OP a los 51 años. Dado el antecedente de hipogonadismo, se inició terapia hormonal sustitutiva para la amenorrea y posteriormente se modificó a raloxifeno y suplementos de calcio y vitamina D, con seguimientos periódicos. En su última revisión, la DXA presentó una T-score de -2,1 en el cuello femoral (estable durante el tratamiento) y de -3,2 en la columna lumbar (con ligero empeoramiento desde su inicio, ya que partíamos de -2,8). No presentó fracturas durante este tiempo. Al estudiar los factores de riesgo de OP se apreció que la paciente realiza una ingesta de calcio adecuada, practica ejercicio físico regularmente, no es fumadora y tiene una adecuada función tiroidea. La HH-HFE no originaba afectación orgánica, dado que se había seguido y controlado desde su diagnóstico, y se le practicaron 2 flebotomías durante su seguimiento, con normalización de los parámetros analíticos del hierro; siempre ha presentado la fosfatasa alcalina en rango normal.

2ª paciente: Fue diagnosticada de OP y HH-HFE (heterocigota normal/H63D) a los 64 años, aunque tenía antecedentes de fracturas vertebrales a

los 55 años y costales a los 61 y 63 años. Ha sido tratada durante 4 años en nuestra consulta, y en la última DXA que se le ha realizado encontramos una T-score en cuello femoral de -2,6 (estable durante el seguimiento) y en la columna lumbar de -2,1 (ligera mejoría con respecto al inicio del tratamiento, -2,7). Inicialmente estaba en tratamiento con calcio y vitamina D, y se le añadió ácido ibandronico, siendo éste posteriormente sustituido por denosumab hasta la actualidad, no habiendo presentado nuevas fracturas. En cuanto a sus factores de riesgo para OP, presenta una escasa ingesta de calcio en la dieta, es fumadora de 40 cigarrillos/día y tuvo la menopausia a los 45 años. La HH-HFE no produce afectación orgánica desde que fue diagnosticada y en ningún momento ha necesitado flebotomías; en su seguimiento siempre ha presentado la fosfatasa alcalina en rango normal. Como antecedentes personales de importancia, a los 66 años la paciente fue diagnosticada e intervenida quirúrgicamente de carcinoma de colon, y, además, es portadora heterocigota de la mutación de la protrombina.

3ª paciente: Se diagnosticó de OP a los 69 años y a los 74 años de HH-HFE (heterocigota para C282Y) por alteraciones del perfil férrico, que ya se observaban en el momento del diagnóstico de la OP. Fue tratada con calcio y vitamina D durante los 5 años de seguimiento, y en la última DXA presentó un T-score en el cuello femoral de -1,1 (empeoramiento con respecto al momento del diagnóstico: 0,3, pero ligera mejoría con respecto a la previa: -1,5) y de -2,3 en columna lumbar (leve mejoría con respecto al inicio: -2,6). No sufrió fracturas durante estos años. En cuanto a sus factores de riesgo para OP, tiene 2 hijos con quienes practicó lactancia materna y presentó la menopausia a los 45 años, es exfumadora, tiene una ingesta escasa de alimentos ricos en calcio, no realiza ejercicio físico de manera habitual y no tiene antecedentes de fracturas. La HH-HFE está adecuadamente controlada sin alteraciones orgánicas y en ningún momento necesitó flebotomías; durante su seguimiento siempre presentó la fosfatasa alcalina en rango normal. Como antecedente patológico de importancia, fue diagnosticada de hepatitis crónica por virus C con respuesta a tratamiento antiviral, que se mantuvo 9 años después.

4ª paciente: Diagnosticada de HH-HFE y posteriormente de OP lumbar a los 55 años. Ha estado en seguimiento en nuestra consulta durante 8 años, y en la última DXA presentó una T-score en el cuello femoral de -1,1 (siendo la inicial de -1,6) y en columna vertebral de -2,8 (mantenida estable con respecto al inicio del tratamiento). Al inicio y durante su evolución fue tratada con calcio, vitamina D y raloxifeno, no habiendo presentado fracturas. En cuanto a sus factores de riesgo de OP, tiene 1 hijo y no practicó lactancia materna, tuvo la menopausia a los 51 años, no es fumadora, realiza una ingesta adecuada de calcio en la dieta y ejercicio de forma habitual, y no tiene anteceden-

tes de fractura. No presenta alteraciones orgánicas por la HH-HFE y no fue necesario practicarle flebotomías durante su seguimiento; siempre tuvo la fosfatasa alcalina en rango normal. Como antecedente personal de importancia, padece hepatitis crónica C tratada con adecuada respuesta.

Discusión

La osteodistrofia hepática es un término que se refiere a las enfermedades óseas (OP principalmente y osteomalacia, aunque ésta última es muy poco común) secundarias a enfermedades hepáticas crónicas^{1,2,6,12}, como lo es la HH-HFE.

La HH es una enfermedad en la que se produce un aumento en los depósitos tisulares de hierro secundario a la disminución de producción o resistencia a la hepcidina, hormona que en situaciones de exceso de hierro disminuye la absorción intestinal de éste por parte de los enterocitos y la liberación de hierro por parte de los macrófagos^{1,10}; esto produce elevación del hierro sanguíneo y de las reservas del mismo en el organismo con la consiguiente formación de depósitos patológicos en diversos tejidos (hígado, corazón, páncreas, articulaciones, huesos, hipófisis, piel, entre otros), generando múltiples sintomatologías según su localización, aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos en las etapas tempranas de la enfermedad dado que aun no presentan estos depósitos. Cabe destacar que los pacientes con HH presentan un aumento en la incidencia de cirrosis y carcinoma hepatocelular^{1,3,11}.

La HH es una enfermedad de predominio en población caucásica y se han descrito 5 tipos: la más común es la alteración genética heredada de forma autosómica recesiva relacionada al gen HFE, siendo la forma de presentación más severa la C282Y homocigota, y la menos relevante la H63D¹⁰. Hay que tener en cuenta que el hecho de que un paciente sea homocigoto para la mutación C282Y no es diagnóstico de HH si no tiene elevación de los depósitos de hierro¹, dado que el gen HFE tiene una penetrancia muy variable y no es posible saber qué pacientes homocigotos para C282Y van a desarrollar la enfermedad³.

Dentro de las condiciones relacionadas con la sobrecarga de hierro, la HH-HFE es la más común y en la que se producen la mayoría y más significativas complicaciones clínicas, aunque también encontramos causas secundarias menos comunes, como lo son: la talasemia mayor, la anemia sideroblástica, múltiples transfusiones, hemodiálisis de larga duración, las hepatitis crónicas B y C, la enfermedad hepática alcohólica y la no alcohólica, entre otras.

El tratamiento para la sobrecarga de hierro es flebotomías periódicas hasta la normalización de los parámetros analíticos, con lo que no sólo se consigue controlar los niveles de los depósitos de hierro en el organismo, sino que también mejoran y en ocasiones desaparecen las complicaciones secundarias de esta patología¹.

En cuanto al tejido óseo, se ha observado que la artritis y la OP son las principales alteraciones

óseas relacionadas a la HH-HFE, siendo la artritis la más comúnmente asociada, llegando a presentarse hasta en un 80% de los pacientes, aunque el tratamiento con flebotomías no logra revertirla completamente una vez que ya está establecida^{1,9}. La asociación entre OP y HH se conoce desde 1960 y la incidencia de OP se encuentra alrededor de 25-45%^{5,7,9}. En un estudio realizado en Brasil se encontró que la presencia de artropatía, carcinoma hepatocelular, osteoporosis y diabetes era más común en los pacientes con HH-HFE, comparado con pacientes con sobrecarga de hierro por otras causas³.

Los mecanismos por los cuales se produce OP en enfermedades hepáticas crónicas no son totalmente conocidos, pero en cuanto a la HH-HFE se cree que es el aumento del hierro sanguíneo y no la cirrosis la principal causa de esta asociación, aunque en pacientes cirróticos, en los que hay mayor incidencia de hipogonadismo, se sabe que aumenta el número de casos de OP comparado con pacientes sin hipogonadismo ni cirrosis^{2,5,7,9}, en la HH avanzada se puede llegar a cirrosis (con o sin hipogonadismo), lo cual se suma al efecto deletéreo del exceso de hierro en el hueso.

En 1989 Terrence Diamond *et al.* consideraron que el exceso de hierro sérico alteraba la función de los osteoblastos al disminuir la síntesis de matriz osteoide⁷, lo que ha sido corroborado por otros dos estudios, ambos *in vitro*, uno de los cuales concluye que la elevación del hierro sérico disminuye la mineralización ósea al aumentar la ferritina y su actividad feroxidasa, dado que ésta altera la función de los osteoblastos al modificar la actividad de los genes de la CBF- α 1 (involucrada en la maduración y diferenciación de osteoblastos), la osteocalcina y la fosfatasa alcalina de forma dosis-dependiente⁴. En el otro estudio también concluyen que la sobrecarga de hierro produce OP al inhibir la proliferación, diferenciación y mineralización de los osteoblastos, así como también disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina⁸.

Esto ha sido estudiado también por Valenti *et al.*, quienes consideran que la OP en la HH está relacionada con el hipogonadismo, la severidad de la sobrecarga de hierro y el bajo peso, difiriendo en cuanto a la fosfatasa alcalina, dado que encontraron que los niveles elevados también se correlacionan con OP, lo que consideran se puede deber a su relación con el hipogonadismo (en el que se encuentra aumentada la resorción ósea, dado que ésta estimula la actividad osteoclástica)^{5,7,12}.

Para el diagnóstico adecuado de la OP se debe realizar una DXA, que también se debe solicitar a todos los pacientes con enfermedad hepática crónica, incluyendo HH (sobre todo HH-HFE)^{2,5,12}, aunque la determinación de la periodicidad para la realización de este estudio en el seguimiento de los pacientes no ha sido determinada^{2,6}. La localización más común de disminución de la T-score en la DXA en pacientes con HH-HFE es la columna lumbar, seguida del cuello femoral^{15,9}.

En cuanto al tratamiento de la OP, se recomienda seguir las mismas pautas que en pacientes sin patología hepática, ajustando según características individuales, aunque se recomienda evitar la terapia de reemplazo hormonal en enfermedad hepática severa¹². Para disminuir la sobrecarga de hierro en los pacientes con HH-HFE se ha visto que las flebotomías periódicas mejoran el perfil férrico y con esto también hay una mejoría en la función osteoblástica, lo que en ocasiones se puede ver reflejado en una disminución del valor de la T-score en la DXA^{5,7,12}.

En cuanto a las 4 pacientes que hemos presentado, el diagnóstico de la HH-HFE se realizó por las alteraciones analíticas de forma precoz, y sin que llegaran a presentar daño en órgano diana en ninguno de los casos; teniendo en cuenta que este diagnóstico ha precedido o se ha realizado simultáneamente al de la OP (salvo en la 3ª paciente, aunque las alteraciones analíticas ya estaban presentes al momento del diagnóstico de la OP), podemos considerarlo un factor de riesgo asociado a los demás datos clínicos de cada paciente y no como la causa principal de la OP, por lo que se ha realizado seguimiento y control analítico para tratarla y evitar complicaciones de la HH-HFE como se haría en cualquier paciente que no tuviera OP.

En la primera paciente el hipogonadismo también es un factor de riesgo asociado para presentar OP, aunque esta patología siempre fue controlada por el servicio de Ginecología desde su diagnóstico. La siguiente paciente presenta escasa ingesta de calcio y es fumadora, lo que también contribuye a la presencia de OP junto con la HH-HFE. Haber sido fumadora, la baja ingesta de alimentos ricos en calcio y la falta de ejercicio físico son otros factores de riesgo asociados a la OP que presenta la tercera paciente, quien también ha presentado alteraciones leves del perfil férrico sin

llegar a necesitar flebotomías para corregirlo. Finalmente la última paciente no presenta otros factores asociados salvo la hepatitis C tratada, aunque no llega a desarrollar cirrosis ni otras complicaciones.

Bibliografía

1. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary Hemochromatosis. *Am Fam Physician*. 2013;8(3):183-90.
2. Collier J. Bone Disorders in Chronic Liver Disease. *Hepatology*. 2007;46:1271-8.
3. Evangelista AS, Nakhle MC, de Araújo TF, Abrantes-Lemos CP, Deguti MM, Carrilho FJ, et al. HFE genotyping in patients with elevated serum iron indices and liver diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:164671.
4. Zarjou A, Jeney V, Arosio P, Poli M, Zavaczki E, Balla G, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):164-72.
5. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:549-55.
6. Guañabens N, Parés A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:84-94.
7. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med*. 1989;110:430-6.
8. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett*. 2009;191:211-5.
9. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol*. 1997;24:1809-13.
10. McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:195-206.
11. Stephen A. Harrison, Bruce R. Bacon. Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J Hepatol*. 2003;38:S14-23.
12. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(3):128-35.