

Infección crónica por virus de hepatitis C y sobrecarga de hierro por hemocromatosis hereditaria variante H63D. A propósito de un caso.

Autores Gabriel Echeverría¹, Saturnino Fernández² 

Afiliación ¹ Médico especialista Servicio de Gastroenterología "Dr. Simón Beker", Hospital General del Oeste, Caracas.

² Médico especialista Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Caracas.

Autor de Correspondencia: Saturnino Fernández Bermúdez. Correo: saturninofernandezb@gmail.com ORCID: [0000-0002-6001-2797](https://orcid.org/0000-0002-6001-2797)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2024; 78(1): 45-50.

© Los Autores. Caracas, Venezuela - ISSN 2477-975X.

<https://doi.org/10.61155/2024.78.1.011>



Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Fecha de recepción: 05/02/2024

Fecha de revisión: 10/03/2024

Fecha de aprobación: 27/03/2024

Resumen

En los últimos años se ha estudiado la posible relación entre infección por virus de hepatitis C y la sobrecarga de hierro, sin embargo, el impacto real de esta relación no ha sido completamente dilucidada, reciente literatura científica revela que la infección crónica por VHC puede conducir a una sobrecarga de hierro, con afectación del ciclo vital del virus; aunque resultados contradictorios a este planteamiento también se hacen presentes en las revisiones. Otras condiciones como por ejemplo la cirrosis hepática, hemocromatosis, hemoglobinopatías, anemias hemolíticas, pueden generar sobrecarga férrica; sin dejar a un lado el escenario clínico cuando más de una entidad patológica puede estar simultáneamente en un individuo. En el presente trabajo se presenta un caso clínico con revisión de la literatura, de paciente femenino con síntomas de hepatopatía, en la cual se realiza diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C, hemocromatosis hereditaria y cirrosis hepática.

Palabras claves: Virus de hepatitis C, hemocromatosis hereditaria, cirrosis, hígado.

CHRONIC INFECTION BY HEPATITIS C VIRUS AND IRON OVERLOAD DUE TO HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS VARIANT H63D. ABOUT A CASE.

Summary

In recent years, the possible relationship between hepatitis C virus infection and iron overload has been studied; however, the real impact of this relationship has not been completely elucidated. Recent scientific literature reveals that chronic HCV infection can lead to an overload of iron, affecting the life cycle of the virus; although contradictory results to this approach are also present in the reviews. Other conditions, such as liver cirrhosis, hemochromatosis, hemoglobinopathies, hemolytic anemias, can generate iron overload; without leaving aside the clinical scenario when more than one pathological entity can be present simultaneously in an individual. In the present work, a clinical case is presented with a review of the literature, of a female patient with symptoms of liver disease, in which a diagnosis of chronic hepatitis C virus infection, hereditary hemochromatosis and liver cirrhosis is made.

Key words: Hepatitis C virus, hereditary hemochromatosis, cirrhosis, liver.

Caso Clínico

Paciente femenino de 78 años, la cual consulta en marzo del 2020 por presentar malestar general de 4 días de evolución, hipertermia cuantificada en 38°C, precedida de escalofríos, cada dos días, además se asocia dolor localizado en hipocondrio derecho, de aparición súbita, de leve intensidad, horas de duración, no irradiado, constrictivo e intermitente acompañado de coluria; así mismo pérdida de peso de 3 a 4 kilos aproximadamente. Consulta a médico quien solicita

exámenes de laboratorio con hallazgo de elevación de aminotransferasas.

Antecedentes Personales

Hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina, Cáncer de riñón izquierdo, intervención quirúrgica hace 20 años, Linfoma no Hodgkin hace 10 años, recibió quimioterapia con remisión. En 1980 sufrió politraumatismo por accidente automovilístico, ameritando cirugía de cadera y miembros inferiores con fracturas de ambos brazos, no precisando si recibió o no algún hemoderivado. Dermolipectomía hace 22 años. HTA en tratamiento con carvedilol a dosis de 6,25mg diarios. Parálisis facial hace 49 años sin secuelas.

Hábitos Psicobiológicos: Fumó hace más de 20 años, 10 cigarrillos al día desde los 24 años hasta hace 20 años. Alcohol: vino ocasionalmente, una copa en días de año nuevo.

Al examen físico: PA: 130/70 mmHg FC: 88/ min. Fr: 20 min. Eupneica, afebril, consciente, orientada. Piel: cambios tróficos. Boca: seca, lengua central, reflejo nauseoso conservado. Ojo: movimientos oculares conservados, pupilas isocóricas, reactivas. Conjuntiva sin alteraciones. No ictericia. CV: Ruidos cardíacos rítmicos regulares. s/s. Pulmonar: Ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax, no adventicios. Abdomen: asimétrico, aumento en fosa lumbar izquierda, cicatriz umbilical sin alteraciones, abundante panículo adiposo, blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda. Hígado superficie regular bordes cortantes. Bazo no percutible. Maniobra de rebote negativa. Colon distendido y timpanizado. Examen neurológico: funciones cerebrales superiores y específicas conservadas. ROT: II/IV. Nervios craneales conservados.

Acude con Ultrasonido abdominal de otro centro que concluye hígado graso leve, quiste simple de lóbulo hepático derecho, riñones poliquísticos, y exámenes de laboratorio: hematología completa y pantalla de coagulación dentro de límites normales, en la química sanguínea con AST: 250 U/L. ALT: 262 U/L; motivo por el que se le solicita serología para Virus de hepatitis A, B y C con hallazgos de Anticuerpos-HVC positivo y resto de la serología viral negativa. Ante este escenario se solicita ARN viral VHC con carga y genotipo, dando como resultado carga de 24.123 UI/ML. con genotipo 2a. estableciendo así diagnóstico de Infección por Virus de Hepatitis C, con indicación de tratamiento con base en antivirales de acción directa pangenotípicos tipo Sofosbuvir/Velpatasvir 400mg/100mg por 12 semanas.

En el plan de trabajo de nuestra consulta de Hepatología ante pacientes con infección por VHC se solicita perfil del hierro que incluye niveles de ferritina, saturación de transferrina, hierro sérico, así como también perfil tiroideo y marcadores tumorales; encontrando en esta paciente los siguientes resultados Ferritina: **1765,4** ng/mL. resto del perfil de hierro dentro de límites normales. Los marcadores tumorales y perfil tiroideo dentro de límites normales AFP: 4.70ui/ml. CA 125: 17.90u/ml. Ca 19 9: 35.8 ui/ml. TSH: 1.97 UI/ml. T3: 3.27 pg/ml. T4: 1.03 ng/dl.

Echeverría, G, Fernández S. Infección crónica por virus de hepatitis c y sobrecarga de hierro por hemocromatosis hereditaria variante H63D. A propósito de un caso. Revista GEN. 2024; 78(1): 45-48. <https://doi.org/10.61155/2024.78.1.011>

Con el hallazgo de elevación de Ferritina con niveles superiores a los 1000 ng/mL nos planteamos que la paciente presenta sobrecarga de hierro, la cual pudiera ser un hallazgo secundario a la infección crónica por virus de hepatitis C, sin embargo ante valores tan elevados solicitamos repetir perfil del hierro, niveles de ceruloplasmina, así como también la realización de nuevo ultrasonido abdominal por nuestra unidad.

Se reciben valor de Ceruloplasmina, la cual están dentro de límites normales, 36,6 mg/dL, realizada en Laboratorio de la Clínica Mayo sede en estado de La Florida, EEUU.

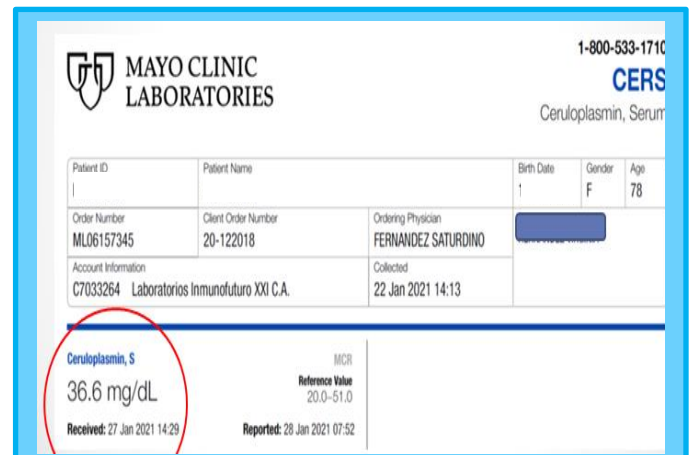


Figura 1. Resultados Laboratorio de la Clínica Mayo.

Se presentan a continuación las imágenes y conclusiones del estudio ultrasonográfico abdominal:

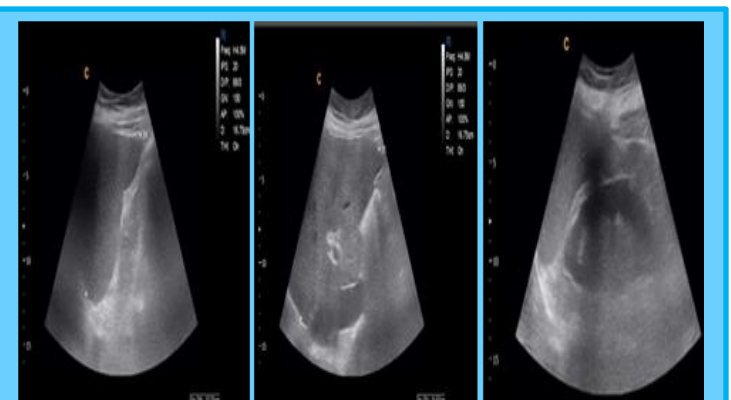


Figura 2. Ultrasonido abdominal.

Se concluye: Aumento difuso de la Ecogenicidad Hepática con bordes irregulares compatible con cirrosis hepática, con hipertensión portal: (v. porta dilatada, esplenomegalia).

Con este nuevo ultrasonido abdominal se replantea los diagnósticos iniciales, y se agrega el de Cirrosis hepática complicada con síndrome de hipertensión portal, con inicio de tratamiento estándar para hipertensión portal con betabloqueantes no selectivos tipo carvedilol; así mismo se reciben resultados de perfil del hierro, con valores de Ferritina: **1970 ng/mL** Saturación de Transferrina: **115 %** (V.R 20-45%) y Hierro Sérico 141 ug/dL Captación de Hierro: 190,0 ug/dL, con hallazgo de Hiperferritinemia por encima de 1.000ng/mL y elevación de saturación de transferrina por lo que nos planteamos la posibilidad de que esta paciente pudiera tener sobrecarga de hierro secundaria a Hemocromatosis Hereditaria, solicitando por ende la realización de prueba genética.

sostenida (RVS 12 y RVS 24) con carga viral indetectable. Presenta mejoría clínica de síntomas iniciales.

En interconsulta con servicio de hematología se discute caso y se concluye que la paciente no tiene criterios para flebotomías en el contexto del tratamiento para la Hemocromatosis H; la paciente actualmente se encuentra en buenas condiciones generales con diagnósticos de Cirrosis hepática compensada (clasificación de Child-Pugh A), Infección crónica por VHC superada y Hemocromatosis hereditaria variante H63D, con controles por consulta cada 6 meses por hepatología con realización de ultrasonido abdominal, perfil 20 y alfafetoproteína como pesquisa de hepatocarcinoma por patologías subyacentes que tienen potencial carcinogénico.

Discusión:

La presentación de infección crónica por VHC y hemocromatosis hereditaria como entidades patológicas diagnosticadas en un mismo paciente no es frecuente en la literatura científica actual; en ambas entidades clínicas puede existir sobrecarga de hierro según reportes de diversas fuentes, partiendo de esta premisa captó interés académico y científico la presentación de este caso clínico.

La infección crónica por VHC es una causa importante de hepatopatías con impacto en la morbi-mortalidad por hepatitis virales a nivel mundial.¹ Encabezando las listas como agente etiológico infeccioso frecuente y de amplia distribución a nivel global.

Es importante destacar que el aumento de los depósitos hepáticos de hierro se ha asociado con una rápida progresión de la enfermedad hepática crónica (cirrosis).² Motivo que hace relevante la solicitud y estudio del perfil ferrocínético en el contexto de enfermedad hepática establecida; en este sentido también se ha reportado que la presencia de la mutación del gen de la hemocromatosis HFE en personas con hepatitis crónica por Virus C está asociado con mayor avance de la enfermedad hepática.³ Ambas condiciones encontradas en este paciente.

Entre los mecanismos implicados de la sobrecarga férrica por VHC encontramos una disminución de los niveles de hepcidina causada por el virus a través de transductores de señales y activadores de proteína quinasa activada por mitógenos (MAP cinasas) o vías de señalización de proteína morfogenética ósea (BMP bone morfogenetic protein) y la expresión alterada de otros genes relacionados con el metabolismo del hierro.⁴

Se informa en diferentes estudios que los niveles de hierro hepático suelen ser más altos en pacientes infectados con el genotipo y subtipo 1b que en los pacientes infectados con subtipos 2a o 2b, lo que puede explicar las diferentes respuestas de los genotipos del VHC a la sobrecarga de hierro.⁵ En nuestro caso la paciente reportó genotipo 2a y de igual manera presentó altos niveles de carga férrica.

En cuanto a la hemocromatosis como entidad clínica causada por los efectos tóxicos del exceso de hierro en el parénquima

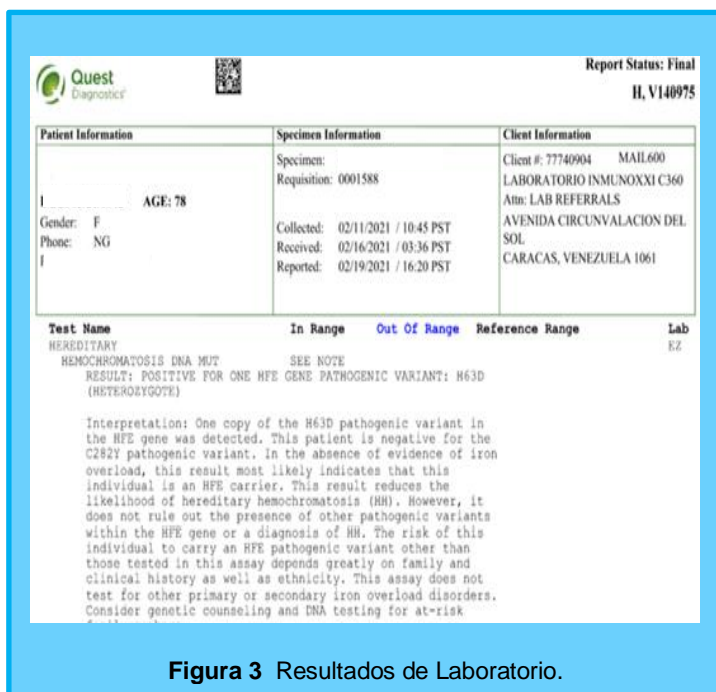


Figura 3 Resultados de Laboratorio.

Se obtiene resultado positivo para mutación del gen HFE (hemocromatosis hereditaria). En la interpretación de este resultado el estudio detectó en el gen HFE una mutación cuya variante patogénica resultó la H63D, dicha variante es infrecuente, y con respecto al análisis de la variante C282Y (la cual es la más frecuente) resultó negativa.

En ausencia de sobrecarga de hierro estos resultados pueden solo indicar estados de portador de la mutación; sin embargo, en el caso de nuestra paciente, si presenta hiperferritinemia y elevación de saturación de transferrina permitiéndonos hacer el diagnóstico de Hemocromatosis hereditaria.

Previa solicitud de perfil renal con depuración de creatinina en 24 h, los cuales se encontraba dentro de límites normales, la paciente cumple a cabalidad terapia antiviral prescrita (Sofosbuvir/Velpatasvir 400mg/100mg) por 12 semanas, con control de carga viral a las 12 semanas y a las 24 semanas de concluido el tratamiento evidenciándose respuesta viral

hepático, esta se debe a la falla en la prevención de la entrada de hierro innecesario en el torrente sanguíneo, metabolismo regulado por la Hefcidina, la cual se produce en el hígado como una molécula de 84 aminoácidos pre propéptido que se procesa en su forma circulante bioactiva en una molécula de 25 aminoácidos.⁶

En principio, cualquier defecto genético o adquirido que directa o indirectamente provoque una transferencia persistente e incontrolada de hierro a la sangre (desde el intestino y/o los lugares de almacenamiento/reciclaje, como el bazo e hígado) así como toxicidad en órganos parenquimatosos, puede causar esta patología.⁷

¿Qué hace que la Hemocromatosis (HC) sea diferente de todas las restantes condiciones de sobre carga de hierro? El rasgo distintivo es el aumento de la carga de hierro plasmático coexistiendo con eritropoyesis conservada, como es el caso de esta paciente cuyos valores hematológicos se encuentran preservados.

La alta sospecha diagnóstica en este caso clínico en el que los valores de ferritina superan los 1.000ng/dL nos condujo al estudio genético y descarte de hemocromatosis hereditaria, aun cuando ya se había diagnosticado dos entidades clínicas como la infección crónica por VHC y la Cirrosis hepática que pueden generar estados de sobrecarga de hierro.

El hallazgo de la prueba genética de la mutación H63D del gen HFE de la hemocromatosis hereditaria fue inesperado en vista de no ser la mutación más frecuente encontrada en la literatura; sin embargo, el polimorfismo del gen HFE, H63D, tiene una mayor prevalencia en la población general (frecuencia alélica media 14%,) y está menos sujeto a variaciones geográficas, pero parece no tener penetrancia clínica según Gochee y col.⁸⁻⁹

Conclusión

Como conclusión es importante destacar que la sospecha clínica de entidades infrecuentes es el inicio correcto que todo médico debe tener para poder llegar a diagnósticos precisos; en este interesante caso se solicitó el estudio genético para descartar Hemocromatosis hereditaria con el hallazgo positivo del polimorfismo del gen HFE con lo cual se hace diagnóstico, permitiendo analizar el impacto y pronóstico, así como la evolución de la enfermedad hepática en esta paciente.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

No se recibió financiamiento.

Referencias

- Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, Fagoonee S, Pellicano R. Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *J Clin Med*. 2022 Jan 4;11(1):258. doi: 10.3390/jcm11010258. PMID: 35011999; PMCID: PMC8746138.
- Pantic N, Pantic I, Jevtic D, Mogulla V, Oluic S, Durdevic M, Nordin T, Jecmenica M, Milovanovic T, Gavranic T, Dumic I. Celiac Disease and Thrombotic Events: Systematic Review of Published Cases. *Nutrients*. 2022 May 23; 14(10):2162. Doi: 10.3390/nu14102162. PMID: 35631302; PMCID: PMC9144428.
- Laurikka P, Nurminen S, Kivelä L, Kurppa K. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients*. 2018 Aug 3;10(8):1015. Doi: 10.3390/nu10081015. PMID: 30081502; PMCID: PMC6115849.
- Susana Seijo-Ríos, Juan Carlos García-Pagán. Portal vein thrombosis. *Elservier*. Vol. 33. Núm. 3.páginas 179-190 (Marzo 2010).doi:10.1016/j.gastrohep.2009.04.002
- McAllister BP, Williams E., Clarke K. Una revisión completa de la enfermedad celíaca/enteropatías sensibles al gluten. *Clínico. Rev. Alergia Immunol*. 2019; 57: 226–243. Doi: 10.1007/s12016-018-8691-2.
- King JA, Jeong J., Underwood FE, Quan J., Panaccione N., Windsor JW, Coward S., de Bruyn J., Ronksley PE, Shaheen AA, et al. La incidencia de la enfermedad celíaca aumenta con el tiempo: una revisión sistemática y un metanálisis. *Soy. J. Gastroenterol*. 2020; 115: 507–525. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523.
- Singh P., Arora A., Strand TA, Leffler DA, Catassi C., Green PH, Kelly CP, Ahuja V., Makharia GK Prevalencia global de la enfermedad celíaca: revisión sistemática y metanálisis. *Clínico. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 16: 823–836. Doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
- Coppola A., Davi G., De Stefano V., Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocisteína, coagulación, función plaquetaria y trombosis. *Semin. Trombo. Hemost*. 2000; 26: 243–254. Doi: 10.1055/s-2000-8469.
- Villarreal G., Navarro, D., Núñez, C., López, K., Marcano, A., Guerrero, M., & Alonso, L. (2020). Patologías asociadas al gluten: similitudes y diferencias clínicas, bioquímicas e histológicas. *Revista GEN*, 74(3), 90–96. Recuperado a partir de http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gen/article/view/19773
- Pontet, Yéssica y Olano, Carolina. Anemia en la enfermedad celíaca. *Gen [online]*. 2021, vol.75, n.2 [citado 2023-08-28], pp.66-70. Disponible en: <http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S016-35032021000200066&lng=es&nrm=iso>. Epub 24-Oct-2021. ISSN 0016-3503.