

Trasplante cardíaco por hemocromatosis. Caso pediátrico

Carlos Alcántara^a , María F. Mendoza^a, Dyan G. Lúa^a, Sergio Ruiz^a, Patricia Romero^a, Alejandra Contreras-Ramos^b, Alejandro Bolió^a

RESUMEN

La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por el excesivo depósito de hierro en múltiples órganos, entre ellos hígado, páncreas, piel y corazón. La infiltración de este último es un importante factor en morbilidad y mortalidad. Presentamos un caso de un paciente pediátrico con insuficiencia cardíaca terminal que ameritó trasplante cardíaco, que resultó sin complicaciones. Posterior a la cirugía, mostró mejoría bioquímica y clínica, lo que influyó positivamente en su calidad de vida y prolongó su supervivencia.

Palabras clave: hemocromatosis; trasplante de corazón; sobrecarga de hierro; miocardiopatía dilatada; insuficiencia cardíaca.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02775>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02775.eng>

Cómo citar: Alcántara C, Mendoza MF, Lúa DG, Ruiz S, et al. Trasplante cardíaco por hemocromatosis. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202775.

^a Departamento de Cirugía Cardiovascular; ^b Unidad de Malformaciones Congénitas, Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis; Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

Correspondencia para Carlos Alcántara Noguez: dr.charlyalcantara@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2022

Aceptado: 1-11-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis es un síndrome caracterizado por el excesivo depósito de hierro. La hemocromatosis primaria o hereditaria (HH) es un trastorno autosómico recesivo asociado con una mutación del gen *HFE* ubicado en el cromosoma 6. Se estima que su incidencia es del 0,1 % al 0,5 % de la población. La hemocromatosis secundaria, por otro lado, ocurre como consecuencia de la sobrecarga de hierro debido a otra condición, como ciertos tipos de anemia, transfusiones de sangre repetidas, hemodiálisis a largo plazo o enfermedad hepática crónica.^{1,2}

Esta patología predispone a miocardiopatía por sobrecarga de hierro (IOC), que puede manifestarse como dilatada o restrictiva, y con el tiempo progresar a insuficiencia cardíaca en etapa terminal, que amerita el uso de terapias avanzadas como el trasplante cardíaco,^{3,4} como se reporta en el caso descrito a continuación.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 10 años de edad fue enviada a nuestro centro con diagnóstico de falla cardíaca, descontrol metabólico hiperglucémico e insuficiencia renal aguda. Ingresó por presencia de dolor abdominal agudo, ortopnea progresiva de 48 horas de

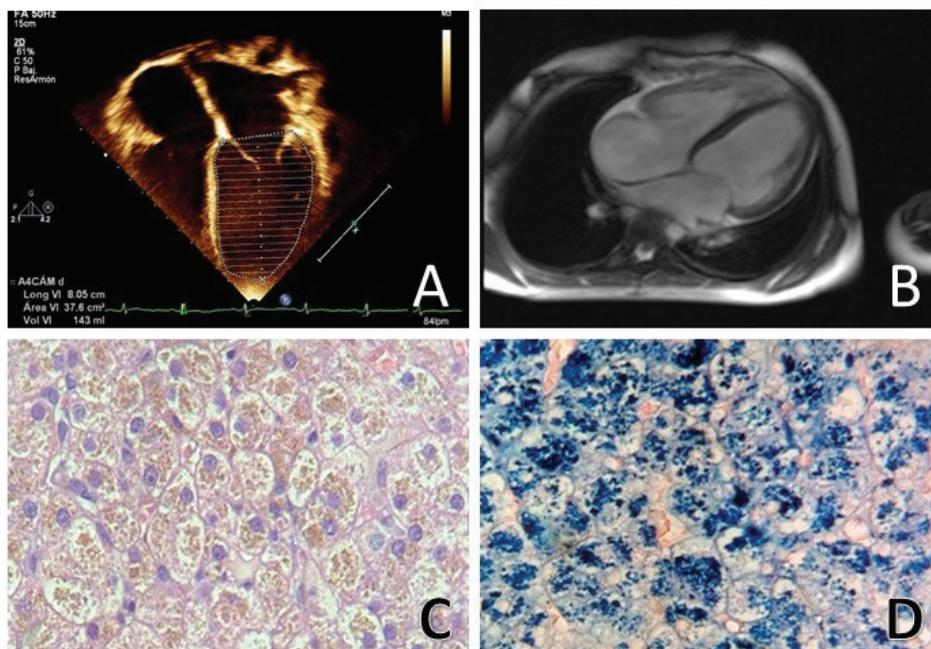
evolución y disminución de la diuresis.

En sus antecedentes patológicos, se destacó el diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo I, que debutó con cetoacidosis 3 meses previos al padecimiento actual. A la exploración física, presentó piel con máculas cartográficas hiperocrómicas. Se encontró polipneica, con crepitantes basales e hiperdinamia precordial, clase funcional III de la *New York Heart Association* (NYHA); hepatomegalia a 7 cm del borde costal derecho.

Los estudios complementarios reportaron los siguientes resultados: electrocardiograma con bloqueo de la rama izquierda del haz de His, radiografía de tórax con cardiomegalia a expensas del ventrículo izquierdo (VI), derrame pleural bilateral y flujo pulmonar aumentado. En ecocardiograma se apreció dilatación de la vena cava, insuficiencia mitral moderada y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) del 15 % (*Figura 1 A*).

En la imagen por resonancia magnética (IRM) se encontró hipocinesia global, con mayor afectación de tercio medio y ápex de la pared inferolateral y anterior del VI, hipocinesia global del ventrículo derecho, FEVI del 17 %, fracción de eyección de ventrículo derecho del 21 %, cardiomiopatía dilatada biventricular, reforzamiento en parches, epicárdica y

FIGURA 1. (A) Ecocardiograma: muestra dilatación de cavidades. (B) Resonancia magnética con cardiomiopatía dilatada biventricular. (C) Hepatocitos con abundante pigmento café dorado, hematoxilina-eosina. (D) Positivo en la tinción de PERLS



endocárdica a nivel inferoseptal y lateral, en el tercio medio del VI. El tipo de reforzamiento relativo y tardío, así como su realce en parches, es positivo para miocarditis y derrame pleural bilateral (*Figura 1 B*).

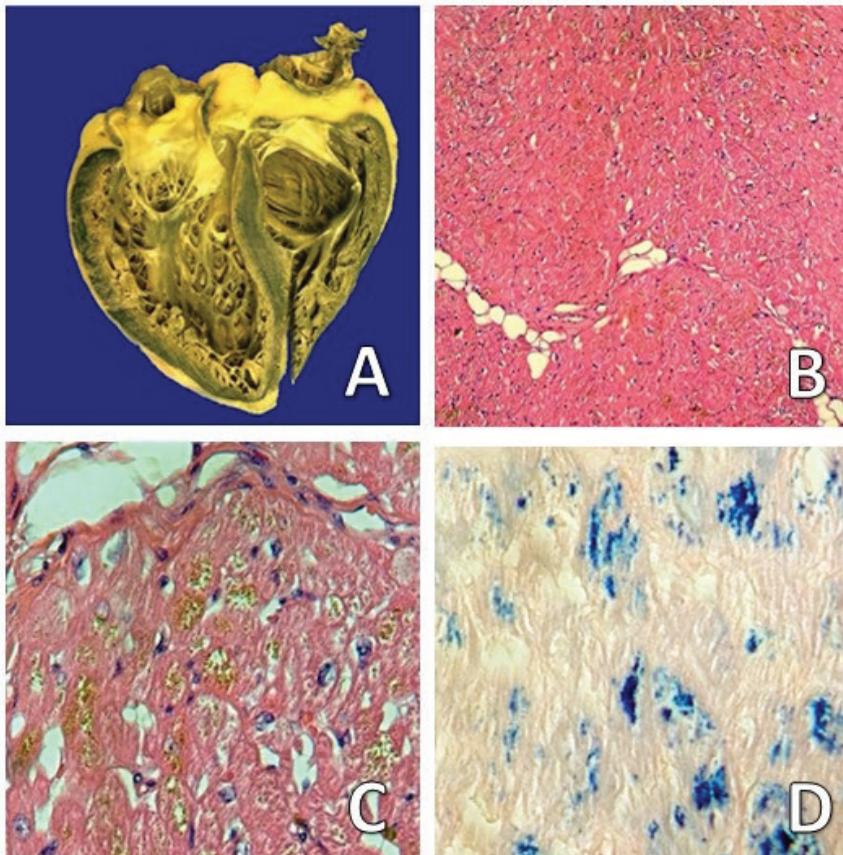
Se solicitó panel viral que resultó negativo y se descartó miocarditis infecciosa. Ante la sospecha de hemocromatosis, se inició un protocolo de estudio. En la cinética de hierro, se obtuvo hierro libre 318 mcg/dl, ferritina 13 400 ug/l, transferrina 2,42 g/l, receptor soluble de la transferrina 0,817 y saturación de la transferrina 96 %. El ultrasonido hepático y de vías biliares mostró dilatación de la vía biliar en conducto biliar común, flujo de vena porta hepatopetal velocidad 10,7 cm/seg.

La biopsia hepática por aguja reveló fibrosis, aumento del infiltrado inflamatorio sin actividad y en el lobulillo se observaron hepatocitos aumentados de tamaño con abundante pigmento café dorado, positivo en la tinción de PERLS. Los hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de hemocromatosis (*Figuras 1 C y 1 D*).

Se inició tratamiento médico a base de quelantes de hierro y flebotomías. No obstante, la paciente presentó múltiples reingresos por falla cardíaca refractaria, por lo que se enlistó para trasplante cardíaco. Tras 7 meses en lista de espera, se realizó trasplante cardíaco ortotópico con técnica bicaval. Los principales hallazgos quirúrgicos fueron miocardiopatía dilatada, cardiomegalia, mala contractilidad y tejido con coloración naranja.

Ecocardiograma postrasplante con FEVI del 65 %. El estudio anatomopatológico del corazón extirpado reportó morfología alterada, dilatado a expensas de ventrículos, superficie café con hemorragia puntiforme, válvulas engrosadas y miocardio café-naranja. La microscopía muestra fibroelastosis e hipertrofia de los miocardiocitos, con depósito de gránulos gruesos de hemosiderina que también se observaron en intersticio. Se integró un diagnóstico patológico de miocardiopatía dilatada por hemocromatosis (*Figura 2*).

FIGURA 2. (A) Corazón explantado. Fotografía macroscópica. (B y C) Fotografías microscópicas hematoxilina-eosina, cardiomiocitos con pigmento ocre granular en su interior. (D) Tinción PERLS: evidencia los depósitos de hierro



Una semana posterior a la cirugía se realizó la primera biopsia endomiocárdica postrasplante, con rechazo agudo 1 R leve (infiltrado intersticial y/o perivascular con un máximo de 1 foco de daño miocítico) de acuerdo al Sistema de Gradación del Rechazo Celular Agudo de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. La segunda biopsia endomiocárdica se realizó un mes después del trasplante y persistió el rechazo celular agudo 1 R con tinción de PERLS negativa. La paciente presentó adecuada evolución, sin complicaciones, por lo que se decidió su egreso.

En el seguimiento de la hemocromatosis, continuó con terapia de quelantes de hierro a base de deferoxamina y presentó valores que disminuyeron ampliamente y de manera progresiva en repetidas cinéticas de hierro; no ameritó tratamiento con flebotomías. Tras 18 meses se realizó una biopsia endomiocárdica que mostró cambios mínimos regenerativos, con tinciones especiales para hemosiderina negativas. Cuatro años postrasplante, los valores de la cinética de hierro continúan dentro de parámetros normales y, a su vez, la paciente refiere mejoría clínica.

DISCUSIÓN

Presentamos el abordaje multidisciplinario que conlleva el proceso diagnóstico y terapéutico de un paciente con hemocromatosis, al ser una enfermedad con afectación multiorgánica. La miocardiopatía es un factor de riesgo significativo para mortalidad y morbilidad.

El depósito de hierro multisistémico da lugar a manifestaciones clásicas, como enfermedad hepática, hiperpigmentación cutánea, diabetes *mellitus* e insuficiencia cardíaca.² No obstante, los primeros síntomas de la hemocromatosis suelen ser inespecíficos y no diagnosticarse hasta que se ha desarrollado una insuficiencia significativa de órganos diana.¹ En el caso de nuestra paciente, el espectro clínico fue presentado en su totalidad, lo que produjo una alta sospecha de la enfermedad y se inició protocolo de estudio inmediato.

Respecto a los métodos diagnósticos, el electrocardiograma permite la detección de anomalías del sistema de conducción por infiltración de hierro. El ecocardiograma es la herramienta más utilizada y los primeros hallazgos típicamente incluyen la disfunción diastólica del VI con un patrón de llenado restrictivo que progresa a una miocardiopatía dilatada con FEVI disminuida.^{2,5} La IRM es la técnica que permite la evaluación cualitativa de

carga de hierro del miocardio.²

En cuanto al diagnóstico histopatológico, ante la sospecha de IOC, se decidió realizar biopsia de hígado, debido a que el depósito de hierro ocurre significativamente más rápido en este órgano, lo que excluye la necesidad de una biopsia endomiocárdica.²

El estudio de mutaciones en el gen *HFE* confirma el diagnóstico de HH.² En el caso de nuestra paciente, no se realizó por ausencia de su disponibilidad.

El tratamiento médico de primera línea se basa en flebotomías, aunque en pacientes con presencia de anemia o inestabilidad hemodinámica se prefiere la terapia de quelación de hierro.²

Ante el fracaso terapéutico convencional, el trasplante cardíaco representa la mejor alternativa para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con IOC terminal. Sin embargo, no es un tratamiento que detenga el curso natural de la enfermedad; por lo que se debe continuar con la realización de flebotomías y terapia de quelación para evitar la infiltración del corazón trasplantado,³ así como realizar seguimiento basado en cinéticas de hierro periódicas y monitorización de los niveles de hemoglobina, con el fin de evitar anemia secundaria. En nuestra paciente, los quelantes de hierro fueron suficientes para lograr adecuados valores.

Es escasa la literatura acerca de pacientes que requirieron trasplante cardíaco por hemocromatosis tras dejar de ser candidatos a manejo conservador, especialmente en población pediátrica. Creemos que un aumento en el reporte de casos similares al presente beneficiaría ampliamente la evaluación de la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. ■

REFERENCIAS

- Schofield RS, Aranda JM Jr, Hill JA, Streiff R. Cardiac transplantation in a patient with hereditary hemochromatosis: role of adjunctive phlebotomy and erythropoietin. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20(6):696-8.
- Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015; 9(Suppl 2):29-38.
- Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, Chaer R, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(4):486-8.
- Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Int J Cardiol.* 2017; 244:226-8.
- O'Glasser AY, Scott DL, Corless CL, Zaman A, et al. Hepatic and cardiac iron overload among patients with end-stage liver disease referred for liver transplantation. *Clin Transplant.* 2010; 24(5):643-51.