

METABOLISMO DEL HIERRO

Bioq. Lilian Negro
Noviembre 2024

HIERRO

- Es un metal de transición muy abundante en la Tierra pero en muy pequeña proporción en los sistemas biológicos
- Ingresa al organismo sólo con alimentos
- Interviene: transporte de O_2 y electrones, y como catalizador en reacciones enzimáticas, metabolismo oxidativo y crecimiento celular

HIERRO

- En estado libre es un componente muy tóxico
- Fundamental mantenimiento de su homeostasis
- Existencia de un equilibrio entre la absorción y el control de las reservas
- Inexistencia de un mecanismo de eliminación de exceso de hierro

HIERRO

- La alteración del balance del hierro puede tener dos consecuencias:
- ✓ Disminución de la síntesis de hemoglobina
- ✓ Sobrecarga de hierro con signos de intoxicación y lesiones parenquimatosas

DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN EL SER HUMANO

HIERRO HEMÍNICO

Hemoglobina

Mioglobina

Enzimas hemínicas: citocromos, peroxidasa, catalasa

HIERRO NO HEMÍNICO

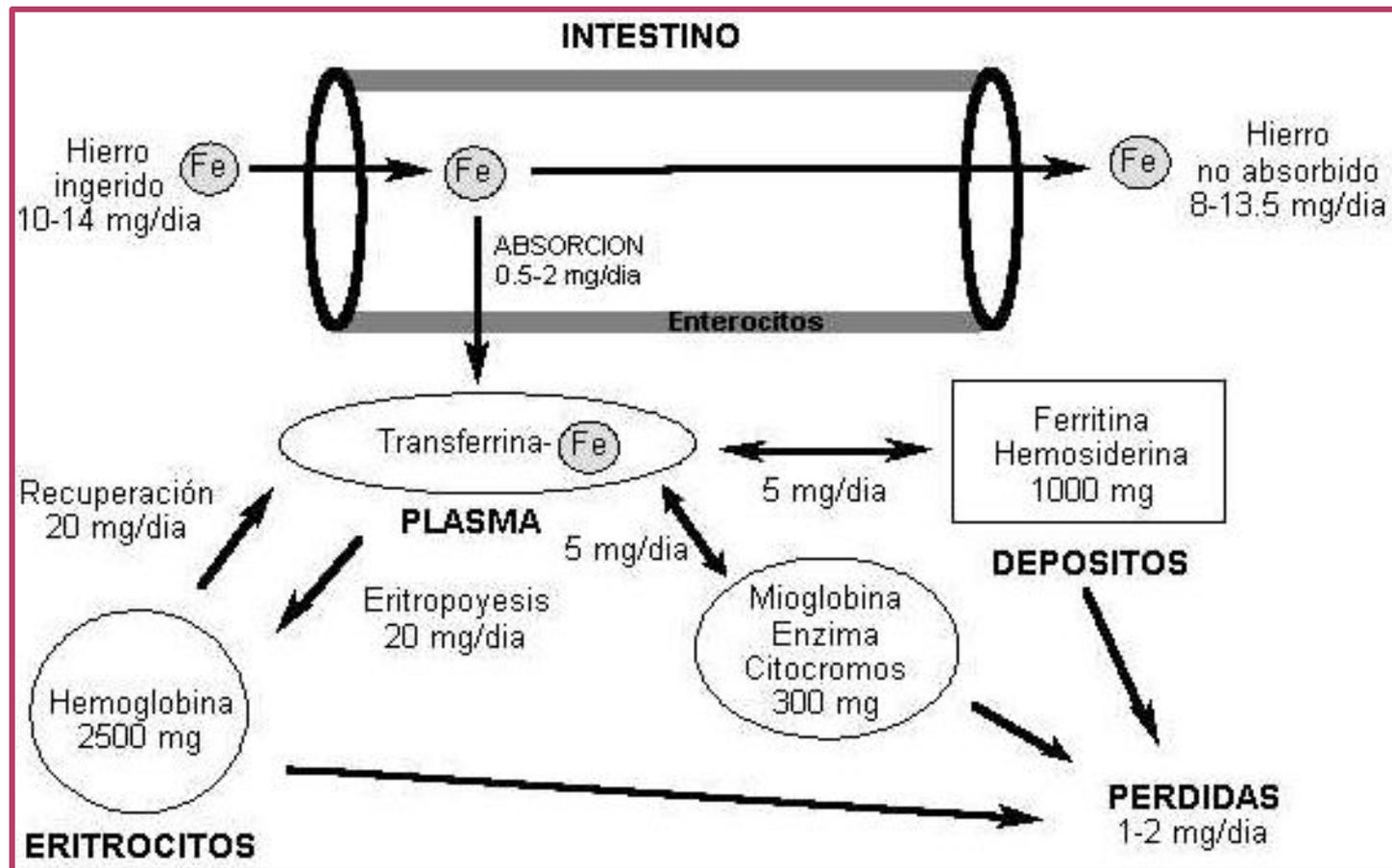
Ferritina

Hemosiderina

Transferrina

Otras proteínas

DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN EL SER HUMANO



METABOLISMO DEL HIERRO

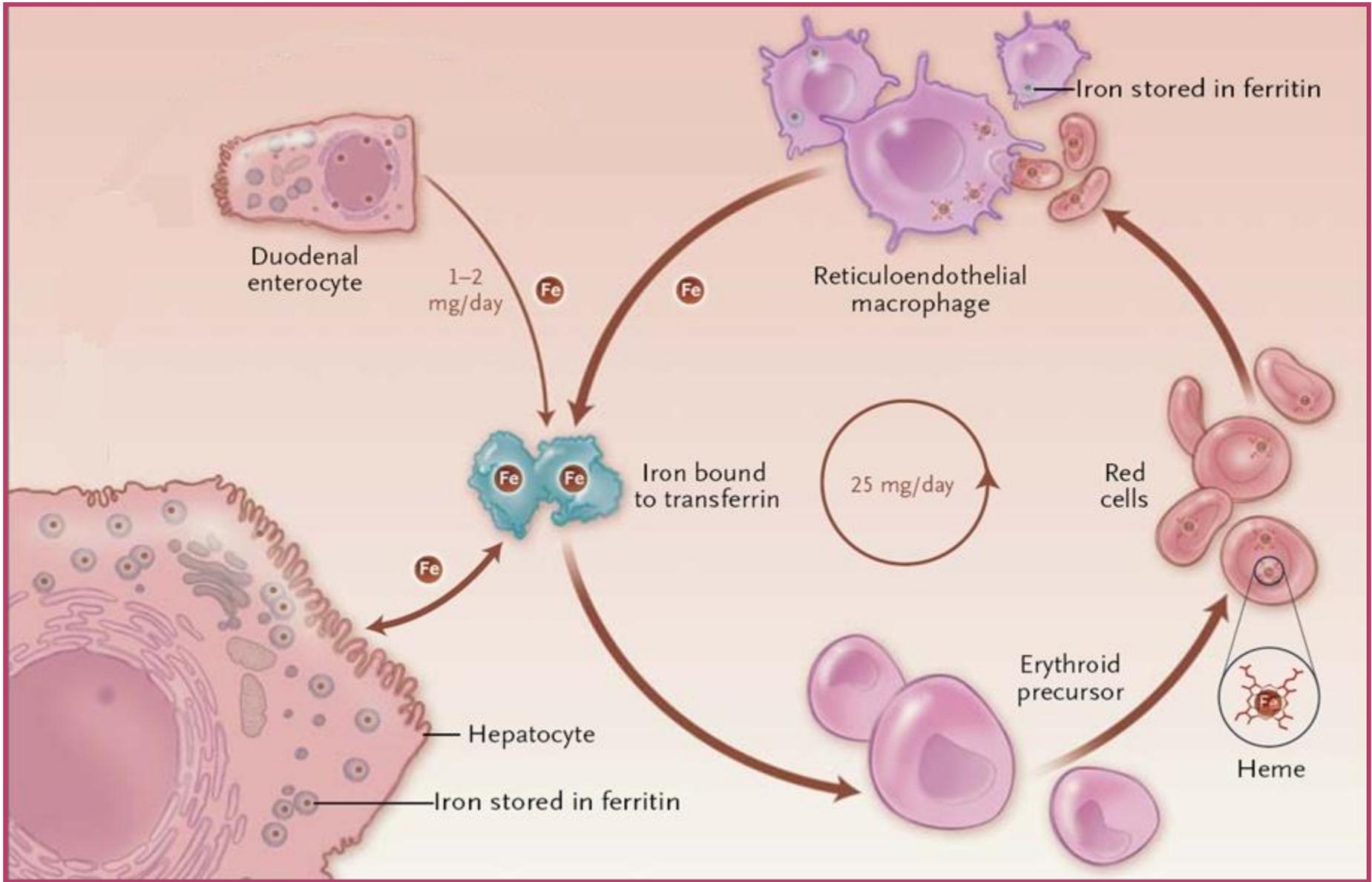
La homeostasis del hierro requiere la acción coordinada de diferentes procesos:

- ❖ Absorción
- ❖ Transporte
- ❖ Penetración intracelular
- ❖ Utilización
- ❖ Reserva

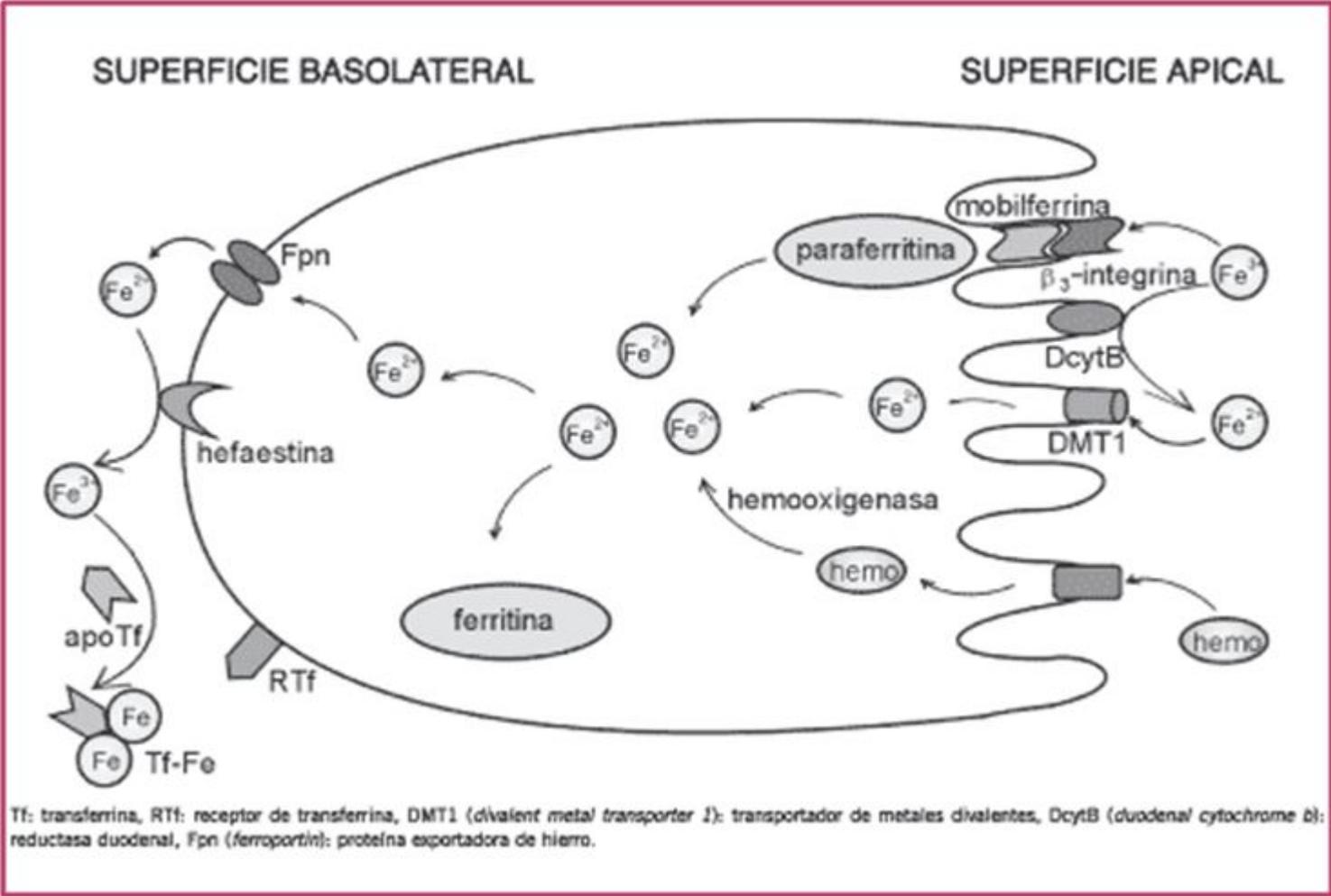
METABOLISMO DEL HIERRO

En estos procesos participan cuatro tipo de células:

- Enterocitos duodenales: absorción del hierro de la dieta
- Precursores eritroides: utilización del hierro
- Macrófagos del SMF: depósito de hierro y reciclaje
- Hepatocitos: depósito de hierro y regulación endócrina



METABOLISMO DEL HIERRO

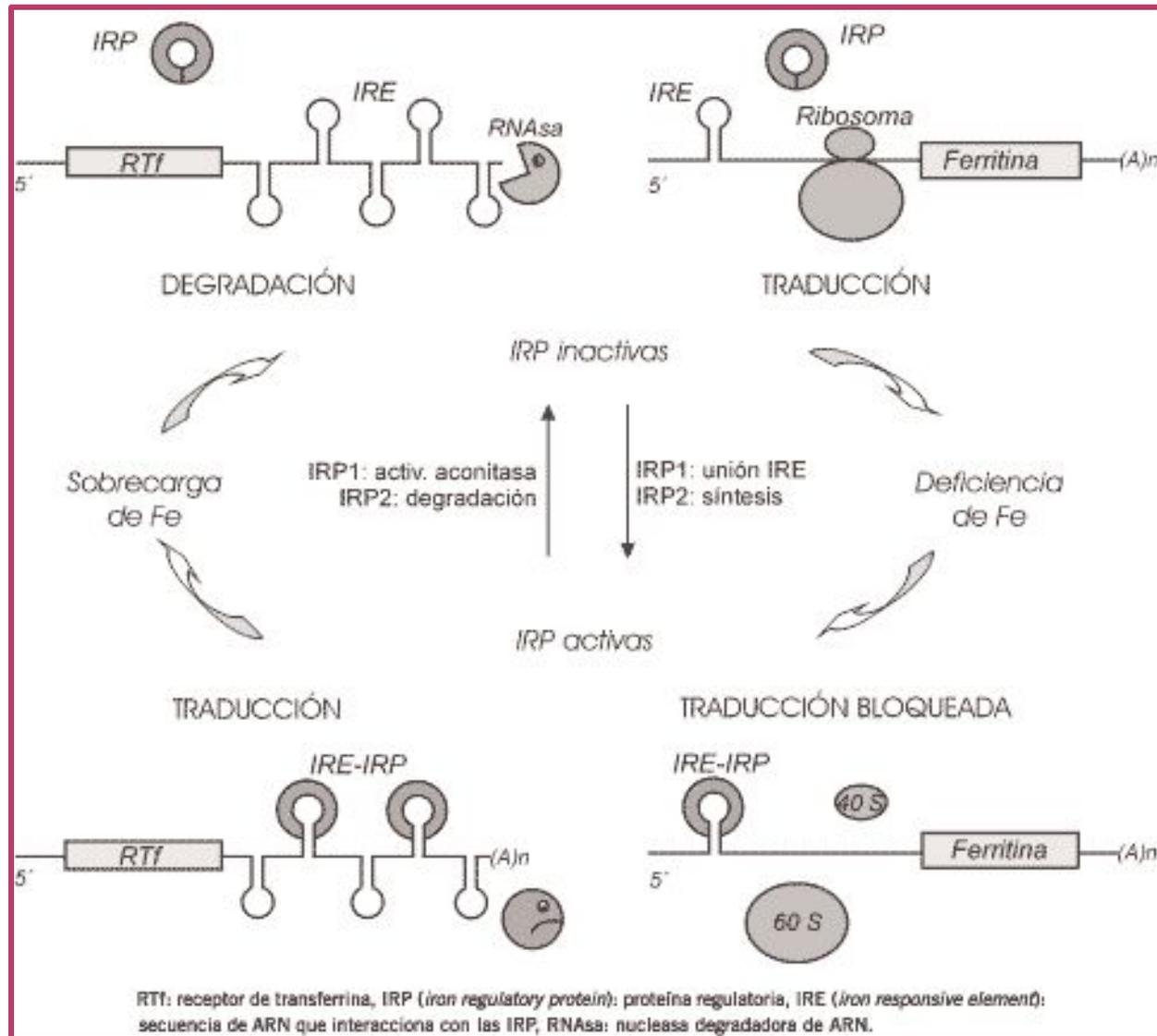


METABOLISMO DEL HIERRO

Regulación de la absorción en enterocitos duodenales

- Tensión de oxígeno: HIF-2 α y transcripción de DMT-1 y ferroportina
- Niveles de hierro intracelular: IRP e IRE

METABOLISMO DEL HIERRO



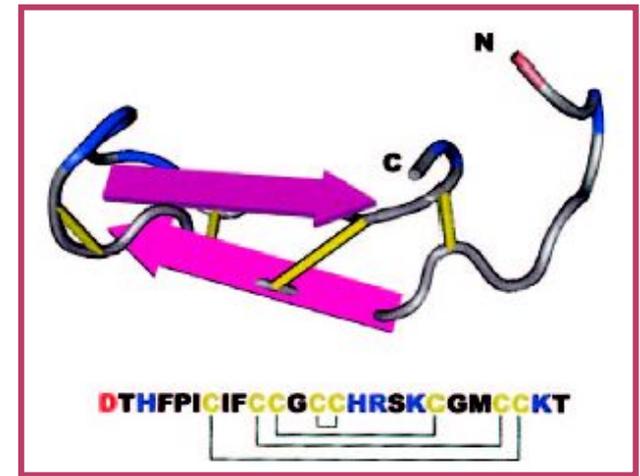
METABOLISMO DEL HIERRO

Regulación de la absorción en enterocitos duodenales

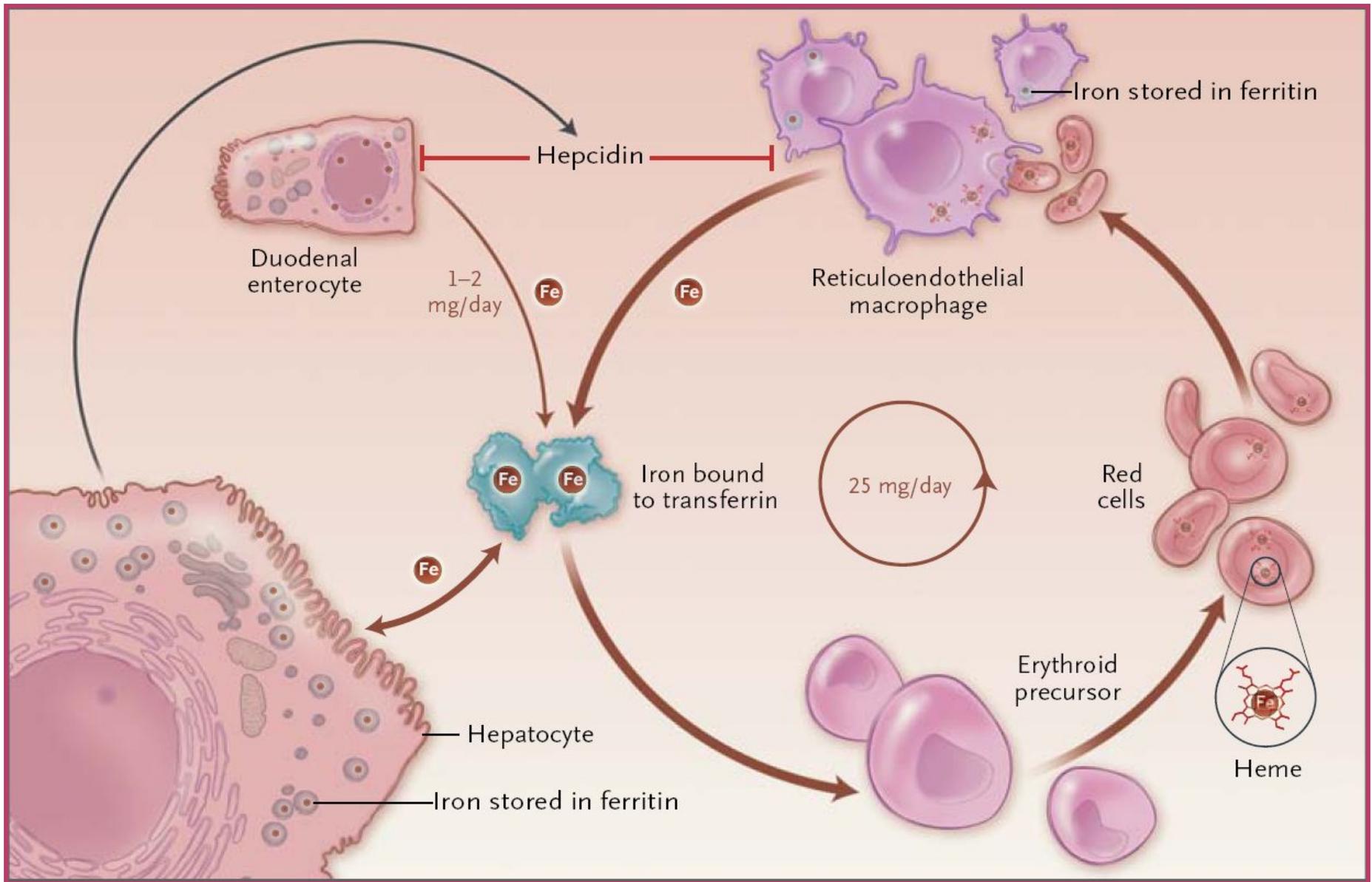
- Tensión de oxígeno: HIF-2 α y transcripción de DMT-1 y ferroportina
- Niveles de hierro intracelular: IRP e IRE
- Necesidades sistémicas de hierro: hepcidina

METABOLISMO DEL HIERRO

HEPCIDINA

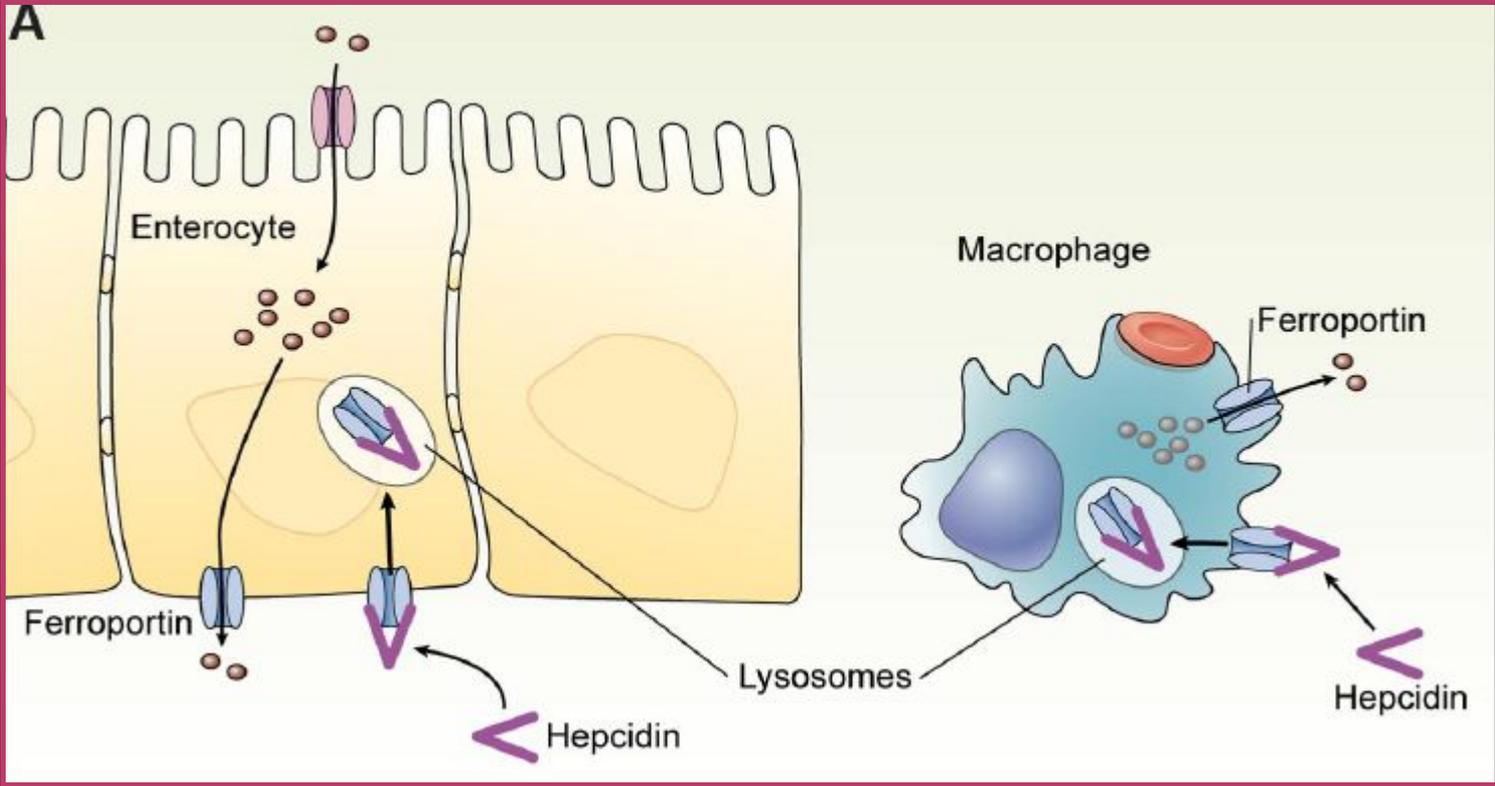


- Péptido de 25 aa, de síntesis hepática
- Función antimicrobiana in vitro
- Aumenta su expresión con IL6 e IL1
- Participa en la regulación del hierro



METABOLISMO DEL HIERRO

HEPCIDINA

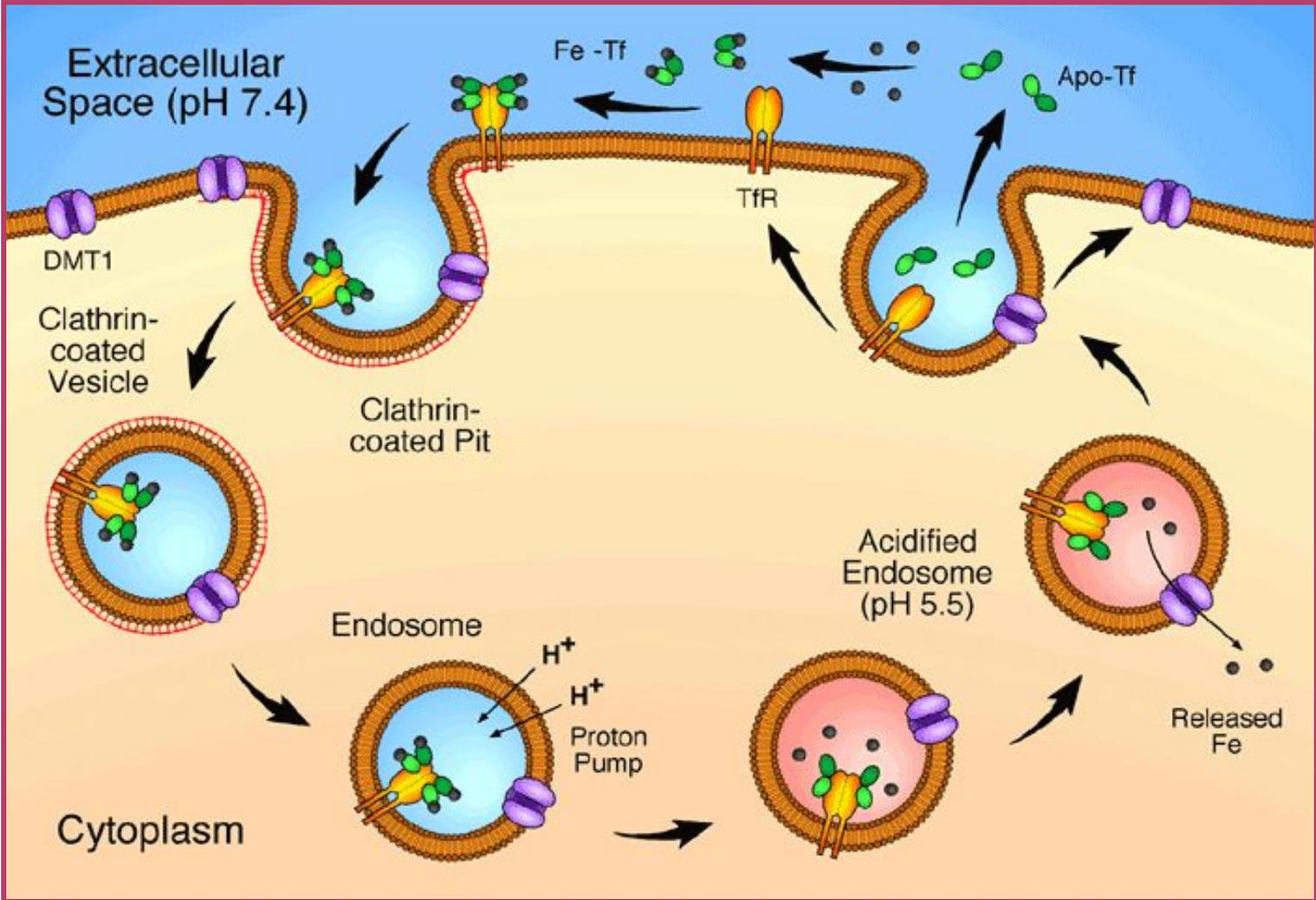


METABOLISMO DEL HIERRO

Precursores eritroides

- Principal sitio de utilización del hierro
- Expresan altos niveles de RTf1

METABOLISMO DEL HIERRO



METABOLISMO DEL HIERRO

Precursores eritroides

- Principal sitio de utilización del hierro
- Expresan altos niveles de RTf1
- El sistema IRE-IRP regulan la estabilidad del ARNm del RTf1 y la traducción del ARNm de la ALA-sintetasa
- La producción del hemo requiere hierro unido a Tf

METABOLISMO DEL HIERRO

Macrófagos retículoendoteliales

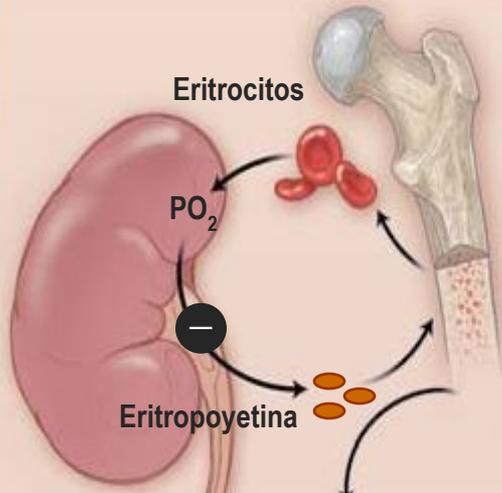
- Obtienen hierro de la fagocitosis de eritrocitos senescentes
- El hierro puede ser depositado como ferritina o exportado a circulación
- Sistema IRE-IRP incrementa la traducción de ARNm de la ferritina en respuesta al hierro celular
- Los niveles séricos de ferritina secretada reflejan la producción de la misma y de los depósitos de hierro

METABOLISMO DEL HIERRO

Hepatocitos

- Importante sitio de depósito de hierro como ferritina
- Producción de hepcidina
- Está regulada por: inflamación, estado de hierro, actividad eritropoyética y tensión de oxígeno

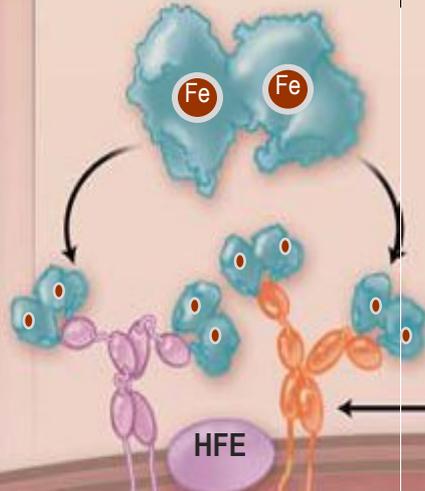
Eritropoyesis



Estado férrico

Hierro circulante

Transferrina diférrica



Hierro de depósito

Hemojuvelina

Neogenina
BMP-6

Hemojuvelina soluble

?

BMPR

Matriptasa-2

Furina

HIF

Receptor de IL-6

Hemojuvelina soluble

JAK/STAT

Membrana hepatocelular

Receptor de Tf 1

Receptor de Tf 2

Erk

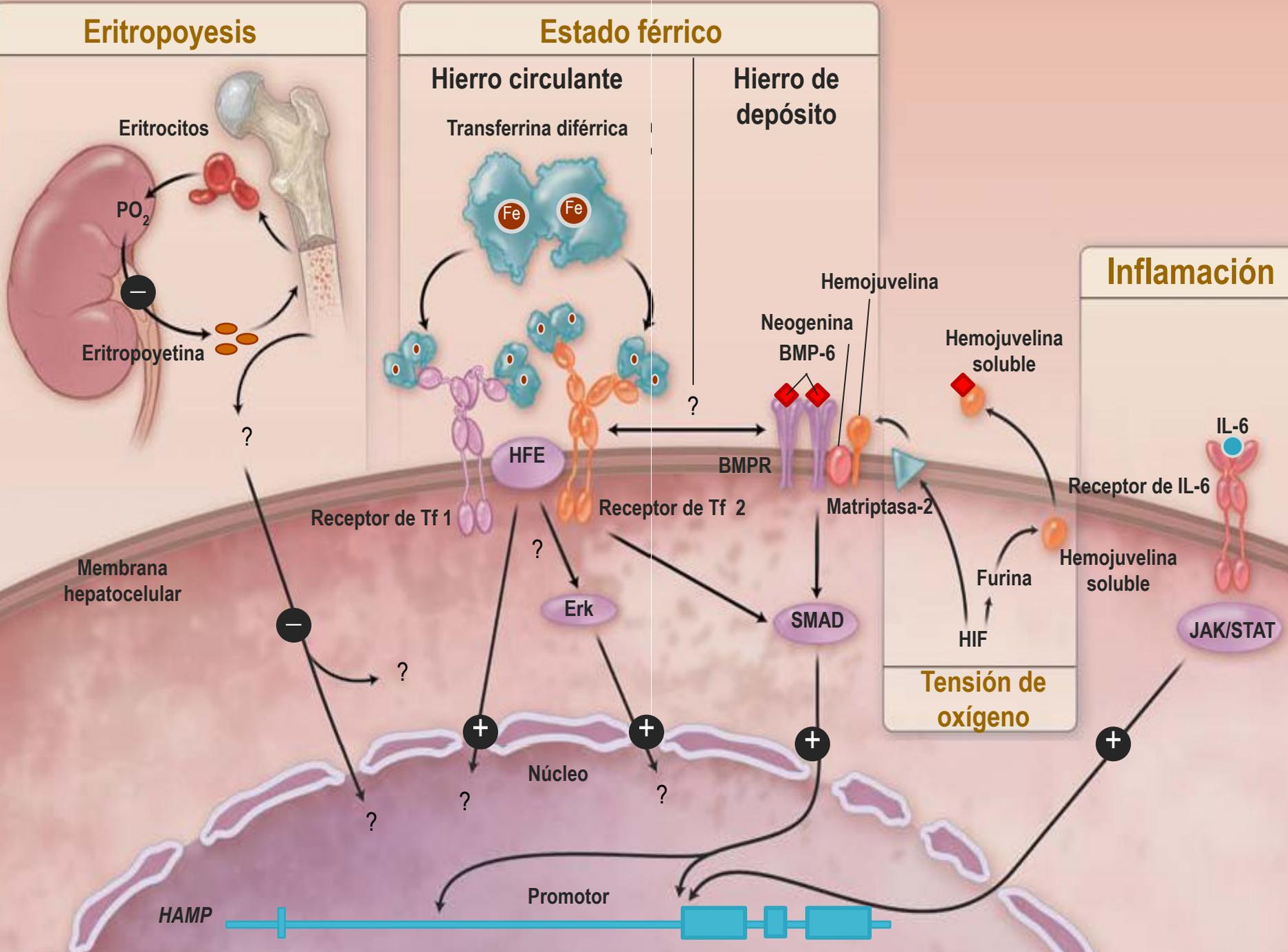
SMAD

Tensión de oxígeno

Núcleo

Promotor

HAMP



TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Anemia ferropénica

ANEMIA FERROPÉNICA

- Es el descenso de la concentración de hemoglobina en sangre, secundario a una disminución de la concentración de hierro en el organismo
- Presenta un desarrollo progresivo en el que intervienen varias etapas:

Etapas de la anemia ferropénica

	Normal	Ferropenia latente	Eritropoyesis ferropénica	Anemia ferropénica
Hb (g/L)	> 12	> 12	Aprox. 12	< 12
VCM (fL)	84-97	80-90	≤80	< 75
Hierro de reserva	Normal	Muy disminuido	Ausente	Ausente

ETIOLOGÍA

- Dieta inadecuada
- Malabsorción
- Aumento de los requerimientos
- Aumento de las pérdidas

MALABSORCIÓN

- Aclorhidria
- Gastrectomía
- Enfermedad celíaca
- Productos no comestibles

AUMENTO DE LOS REQUERIMIENTOS

- Crecimiento corporal (infancia y adolescencia)
- Menstruación
- Embarazo (tercer trimestre)
- Lactancia

AUMENTO EN LAS PÉRDIDAS

- Gastrointestinales
- Genitourinarias
- Respiratorias
- Donantes de sangre

PÉRDIDAS GASTROINTESTINALES

- Úlcera gastroduodenal
- Hemorroides
- Várices esofágicas
- Hernia de hiato
- Parasitosis intestinales
- Gastritis hemorrágicas
- Diverticulosis
- Lesiones malignas

PÉRDIDAS GENITOURINARIAS

- Hipermenorrea
- Miomas uterinos
- Infecciones
- Neoplasias
- Hematuria
- Hemoglobinuria
- Flebotomías repetidas

PÉRDIDAS RESPIRATORIAS

- Carcinoma broncopulmonar
- Epistaxis
- Infecciones

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1) Síndrome anémico

Generales

Cutáneas

Cardiovasculares

Neurológicas

Otras

2) Sintomatología específica

Trastornos epiteliales

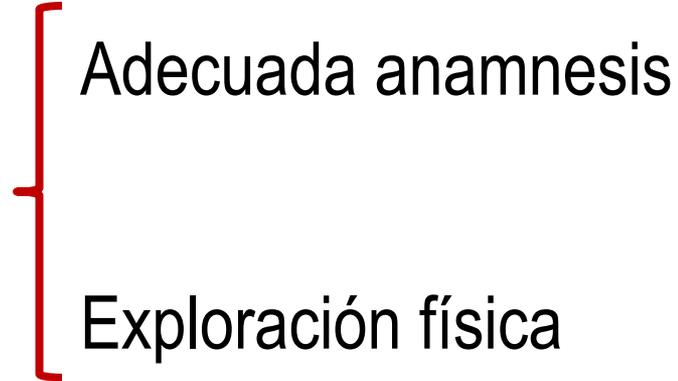
Pica

Escleróticas azules

3) Infecciones

DIAGNÓSTICO

Observación clínica



Demostración de depleción de hierro

Estudio de la etiología

DIAGNÓSTICO

Pruebas directas

- Tinción de Perls
- Prueba de la flebotomía
- Histoquímica de biopsia hepática

DIAGNÓSTICO

Pruebas indirectas

- Índices hematimétricos
- Morfología eritrocitaria
- Ferremia
- Transferrina
- Capacidad total de saturación de la transferrina (CTST)
- Índice de saturación de la transferrina
- Ferritina
- Receptor soluble de Tf
- Zn-protoporfirina eritrocitaria (ZPP)

Determinación de hierro

Test colorimétrico



VR: 60 – 160 µg/dL

DIAGNÓSTICO

Determinación de hierro

Obtención y preparación de las muestras

Suero o plasma heparinizado, en ayunas

Separar las muestras del paquete globular en el lapso de 1 hora

No deben quedar restos de GR

Determinación de hierro

Limitaciones- Interferencias

Hemólisis: sin interferencias hasta un límite de 80 mg/dL

Lipemia: Tg interfieren por encima de 372 mg/dL

Limpieza del material: **todo libre de Fe, altamente contaminable**

Determinación de CTST

La reacción colorimétrica es la misma utilizada para la determinación de la ferremia, pero tiene una preparación previa

Fundamento: Se determina por su capacidad fisiológica de captar Fe oxidado a pH mayor a 7.2, donde la Tf se satura en presencia de cloruro férrico en exceso. El remanente no unido a la Tf se elimina totalmente por coprecipitación con carbonato de Mg. Determinación colorimétrica

VR: 250 – 450 $\mu\text{g/dL}$

Determinación de TIBC: capacidad total de unión de hierro

Fundamento: Medida indirecta de transferrina:

$$\text{TIBC} = \text{Fe} + \text{UIBC}$$

Transferrina

Inmunoturbidimetría. Medida directa

VR: 200 – 300 mg/L

Para convertirla en TIBC: $\text{Tf (mg/L)} \times 1,4$

Índice de saturación de transferrina (IST)

$$\text{Saturación\%} = \frac{\text{Hierro sérico } (\mu\text{g/dL})}{\text{Transferrina } (\mu\text{g/dL})} \times 100$$

VR: 20 - 50%

Ferritina

Buena correlación con los depósitos de Fe

Se utilizan diversas técnicas: electroquimioluminiscencia,
ELISA

VR: H 20-320 ng/mL

M 9-120 ng/mL

Receptor soluble de transferrina (RTfs)

Los receptores solubles de la Tf por célula aumenta en el déficit de hierro, sus concentraciones también aumentan cuando la eritropoyesis está limitada por el hierro

Aumentados en los neonatos, va disminuyendo hasta la adolescencia

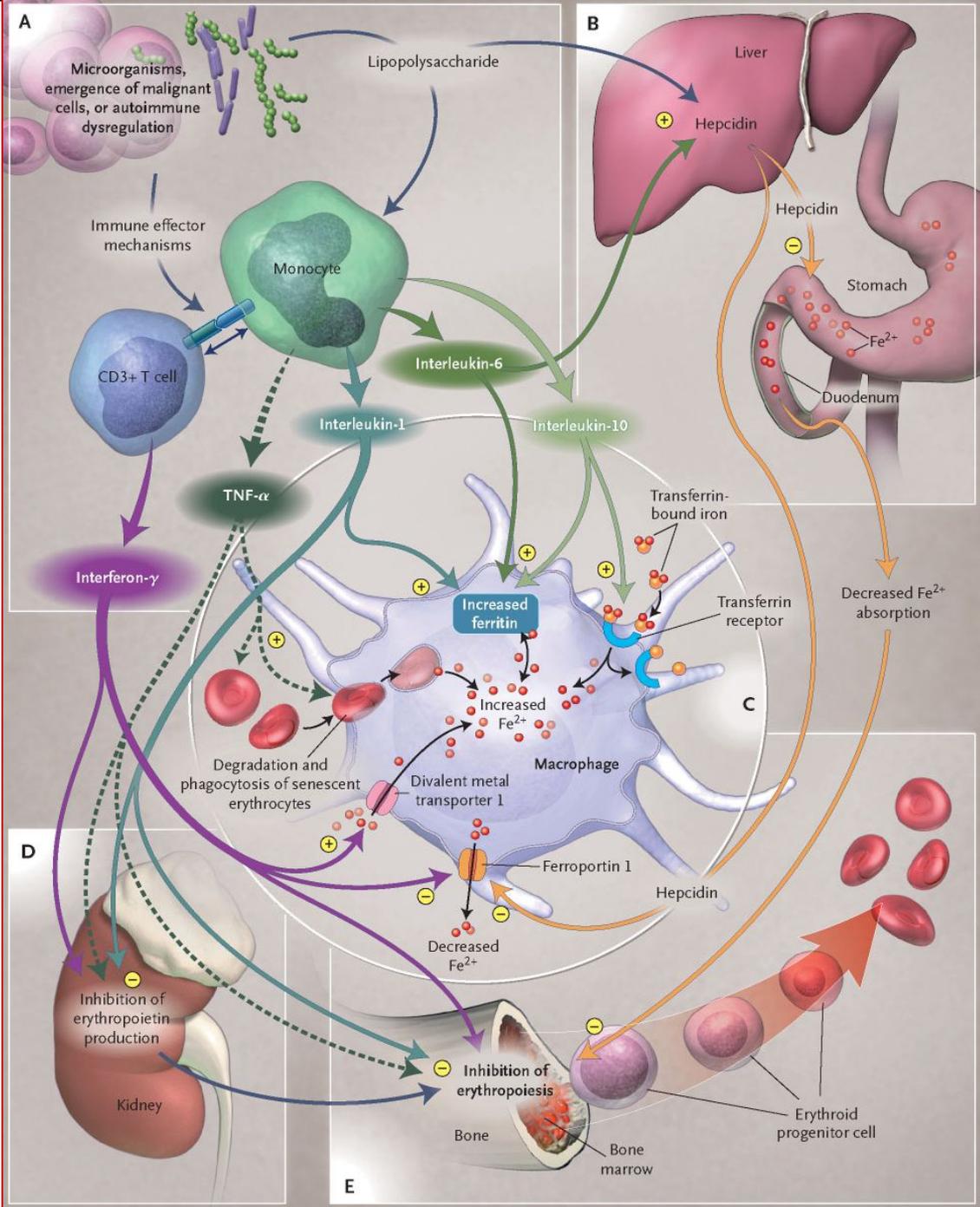
Determinación por inmunoanálisis

Anemia de procesos inflamatorios

ANEMIA DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS

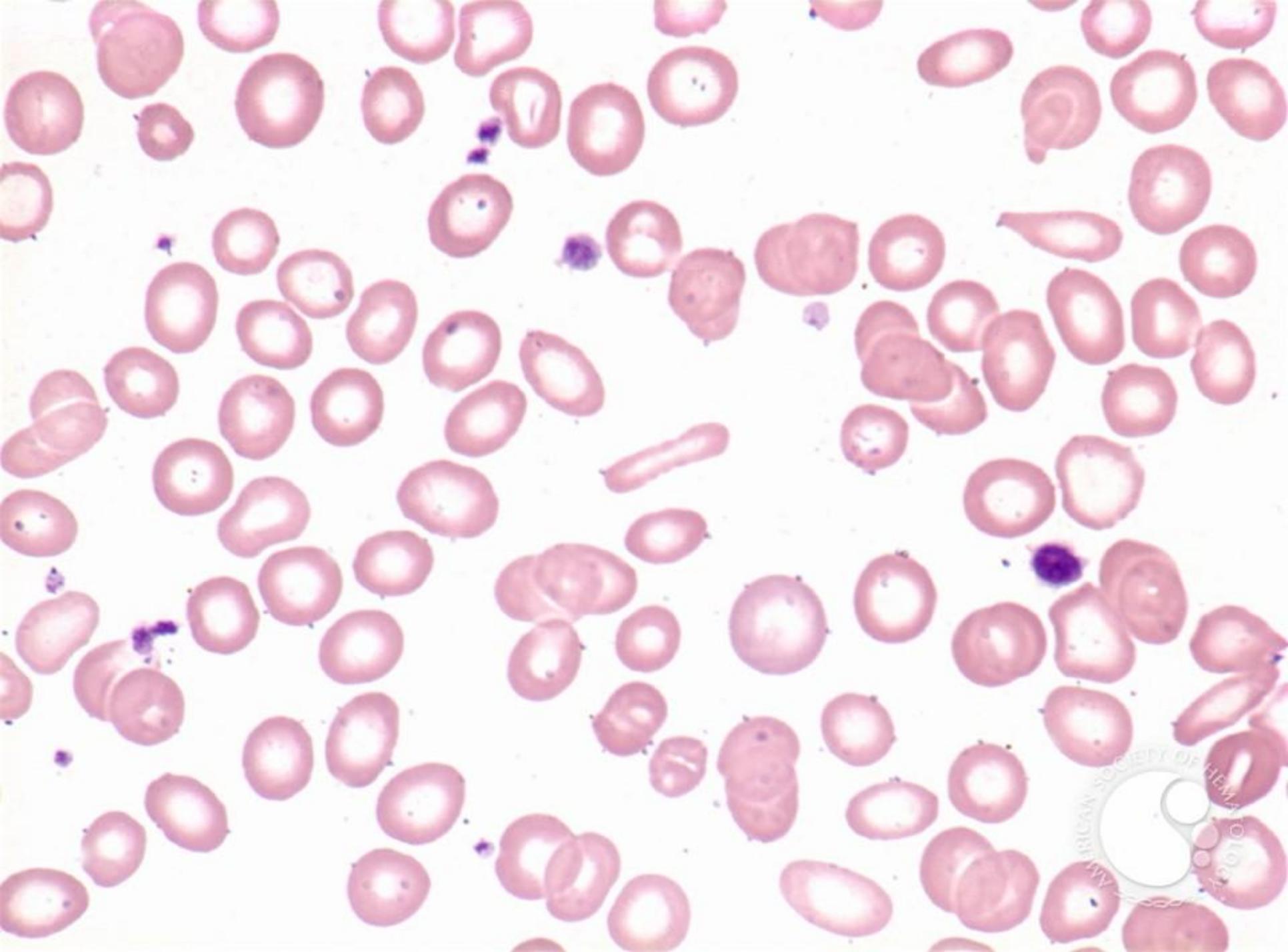
Fisiopatología

- Alteración en el tránsito de Fe en el SRE
- Inhibición de la eritropoyesis
- Disminución de la respuesta de la EPO
- Disminución de la vida media del eritrocito

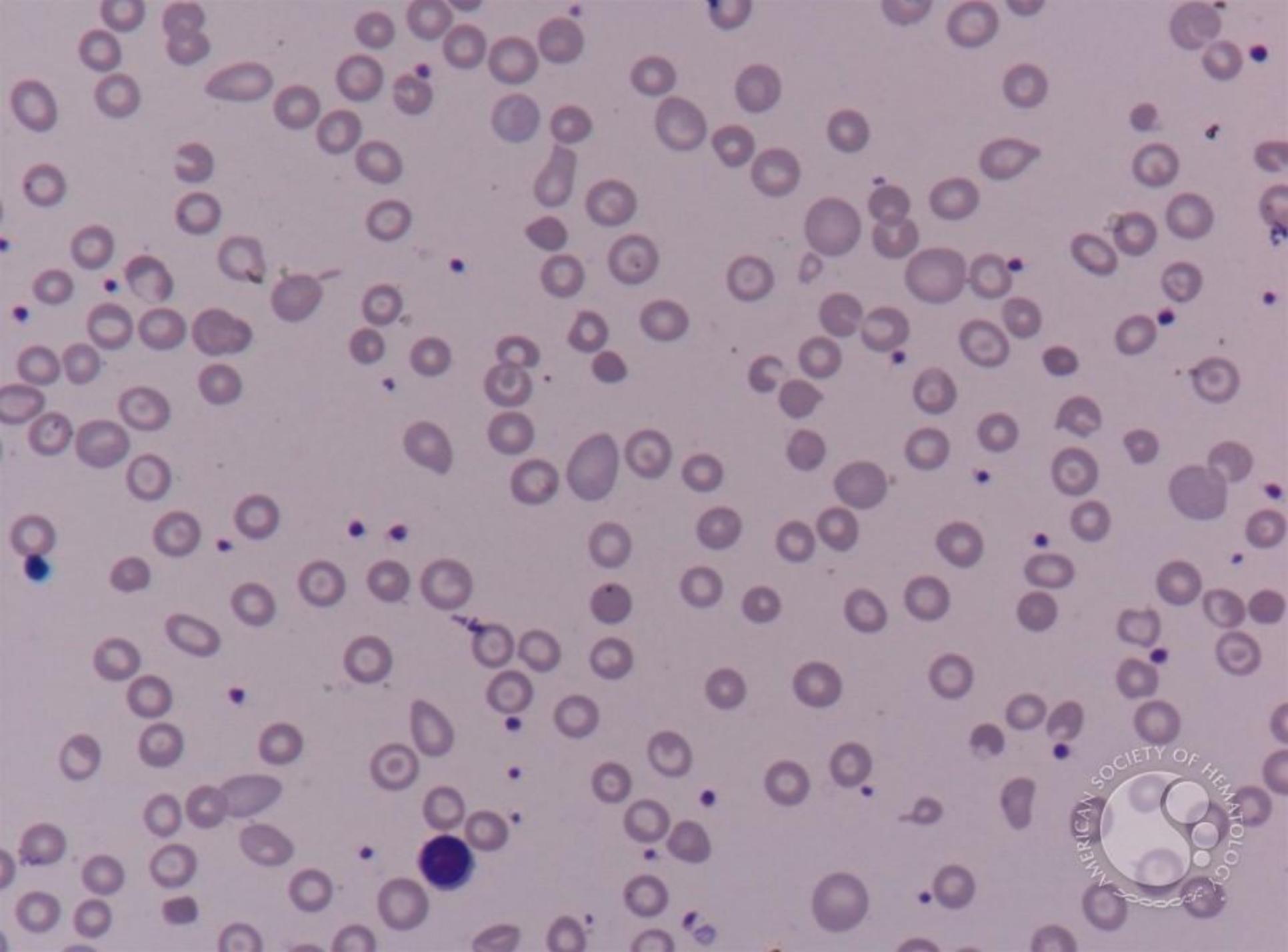


Diagnóstico diferencial entre anemias microcíticas e hipocrómicas

	Anemia ferropénica	Talasemia menor	Anemia inflamatoria
VCM	↓↓	↓↓↓	N
ADE	↑↑↑	N	↑↑
Hipocromía	+++	+	No
Ferremia	↓↓↓	N/↑	↓↓
IST	<16%	N	N
Ferritinemia	↓↓	N/↑	↑↑

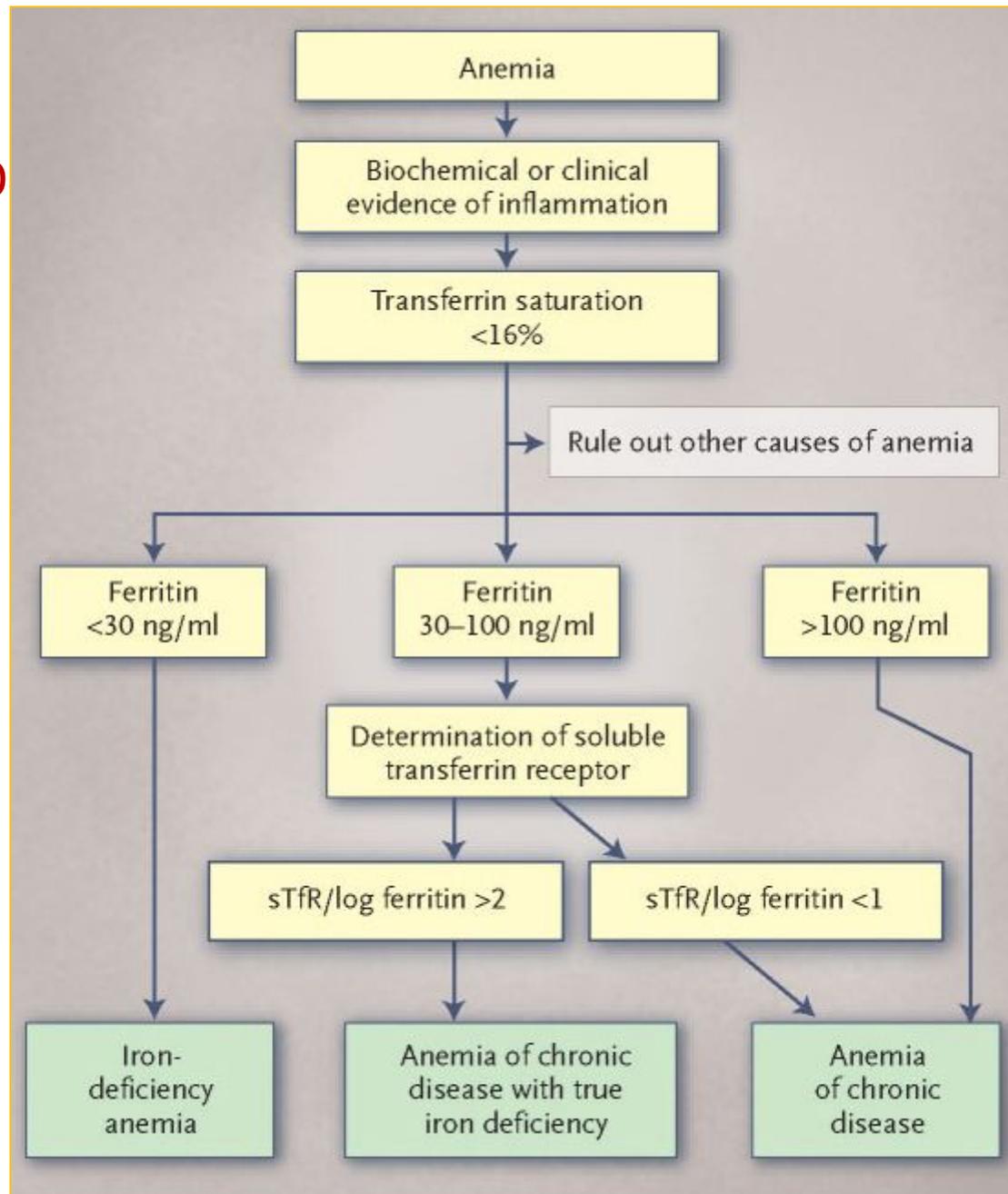






Diagnó

as e



Sobrecarga de hierro

HEMOCROMATOSIS

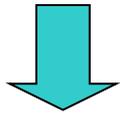
Condición clínica de la sobrecarga de hierro

EFECTOS TOXICOS DEL EXCESO HIERRO

- ❖ Peroxidación lipídica
- ❖ Daño oxidativo del ADN
- ❖ Alteración en la función inmune
- ❖ Susceptibilidad aumentada a infecciones virales
- ❖ Nutriente esencial para proliferación de células neoplásicas

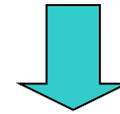
CLASIFICACION DE HEMOCROMATOSIS

PRIMARIA



- HH relacionada al gen HFE o tipo 1
- HH juvenil o tipo 2 (subtipos A o B)
- HH relacionada al RTf2 o tipo 3
- Sobrecarga de hierro relacionada a ferroportina o tipo 4

SECUNDARIA



Congénitas

- Talasemia mayor
- Anemia sideroblástica
- Anemia hemolítica crónica
- Atransferrinemia congénita

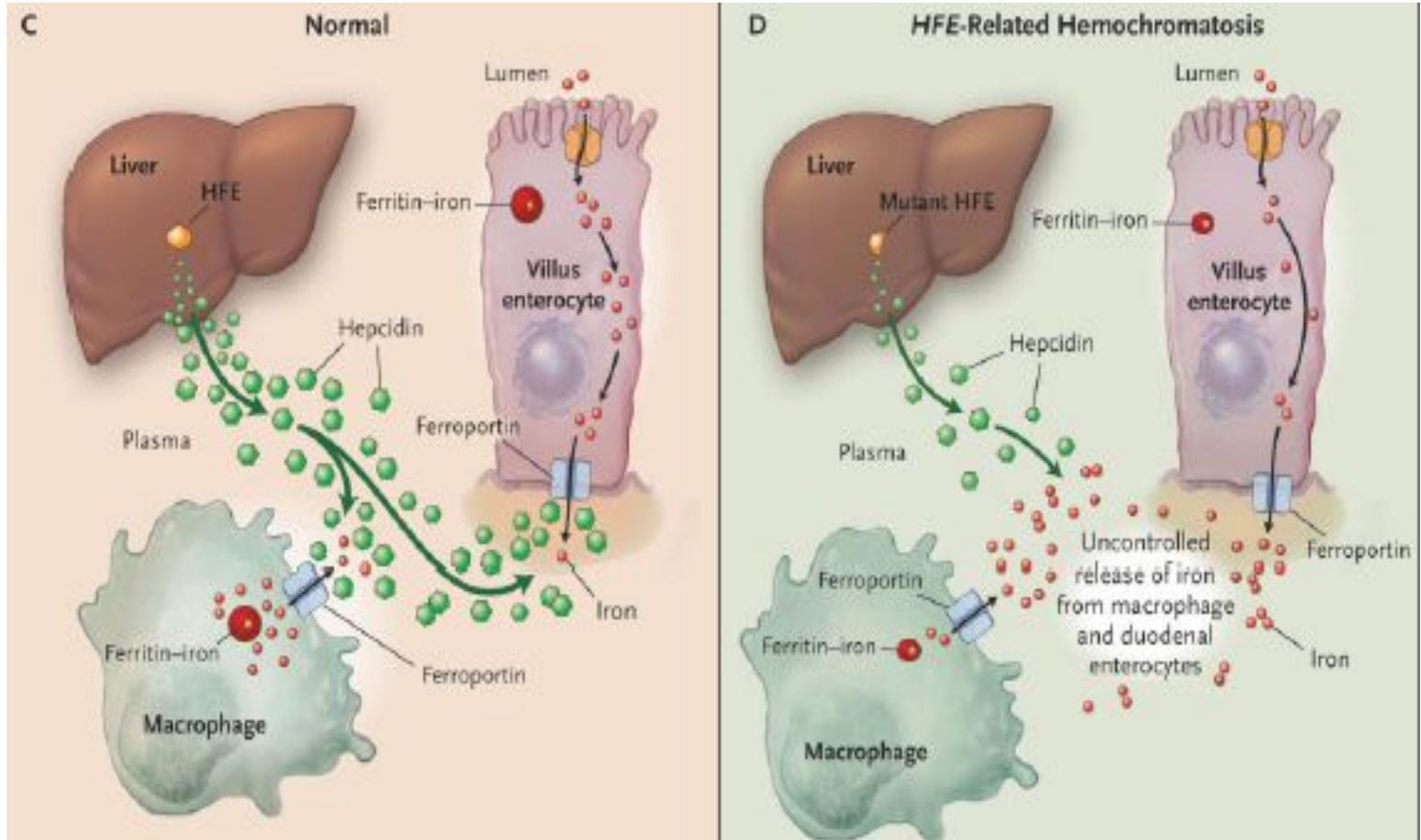
Adquiridas

- Transfusional
- Porfiria cutánea tardía
- Enfermedad hepática crónica

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

Características	Relacionada HFE	Juvenil		Relacionada RTf2	Ferroportina
Clasificación	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 3	Tipo 4
Gen	<i>HFE</i>	<i>HJV</i>	<i>HAMP</i>	<i>RTf2</i>	<i>SCL40A1</i>
Producto	HFE	Hemojuvelina	Hepcidina	RTf2	Ferropotina
Herencia	AR	AR	AR	AR	AD
IST alto	Detección temprana	Detección temprana		Detección temprana	En estado avanzado
Depósito Fe	Parénquima	Parénquima		Parénquima	SRE
Daño órgano	Variable	Alto		Variable	Bajo
Anemia	No	No	No	No	Variable
Comienzo sínt.	4º o 5º déc.	2º o 3º déc.		4º o 5º déc.	4º o 5º déc.

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA



HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

Características	Relacionada HFE	Juvenil		Relacionada RTf2	Ferroportina
Clasificación	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 3	Tipo 4
Gen	<i>HFE</i>	<i>HJV</i>	<i>HAMP</i>	<i>RTf2</i>	<i>SCL40A1</i>
Producto	HFE	Hemojuvelina	Hepcidina	RTf2	Ferropotina
Herencia	AR	AR	AR	AR	AD
IST alto	Detección temprana	Detección temprana		Detección temprana	En estado avanzado
Depósito Fe	Parénquima	Parénquima		Parénquima	SRE
Daño órgano	Variable	Alto		Variable	Bajo
Anemia	No	No	No	No	Variable
Comienzo sínt.	4º o 5º déc.	2º o 3º déc.		4º o 5º déc.	4º o 5º déc.

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

PREVALENCIA

Alta prevalencia en el noroeste de Europa

La mutación C282Y homocigota es encontrada en 5 de cada 1000 personas descendientes de europeos

En la HH tipo 1 los hombres tienen más predisposición que las mujeres premenopáusicas, en cambio en la HH juvenil tienen igual predisposición

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Astenia inexplicable
- Enfermedad hepática
- Desórdenes endócrinos
- Problemas cardíacos
- Enfermedad articular

Es una enfermedad con una expresión fenotípica muy variable, influenciada por múltiples factores

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

DIAGNÓSTICO

•Laboratorio

VR

Ferremia		60-160 µg/dL
Transferrina sérica		250-400 µg/dL
IST		20-50 %
Ferritina sérica	H	20-320 ng/mL
	M	9-120 ng/mL
Ferritina eritrocitaria		5-48 ag/L
Excreción urinaria de hierro		0.2-0.4 mg/24hs
Transaminasas		

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

DIAGNÓSTICO

- Estimación del hierro hepático

- Métodos no invasivos

TAC

RNM

SQUID

- Métodos invasivos

Biopsia



cardíaca



hepática

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

DIAGNÓSTICO

- Estimación del hierro hepático

Biopsia hepática  Tinción de Perls
 Determinación del hierro hepático

Índice hepático: $\frac{\mu\text{mol Fe}}{\text{g tejido seco}} \div \text{edad paciente}$

VN: < 1

> 1.9 HEMOCROMATOSIS

HEMOCROMATOSIS PRIMARIA

DIAGNÓSTICO

- Análisis genético

Detección de mutaciones:

- Amplificación de genes por PCR
- Amplificación alelo-específico
- Pruebas de hibridación

Casos clínicos

CASO CLÍNICO N°1

Mujer de 63 años. ICC

GB: $5,30 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $4,12 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 8,7 g/dL

Hto: 26,3 %

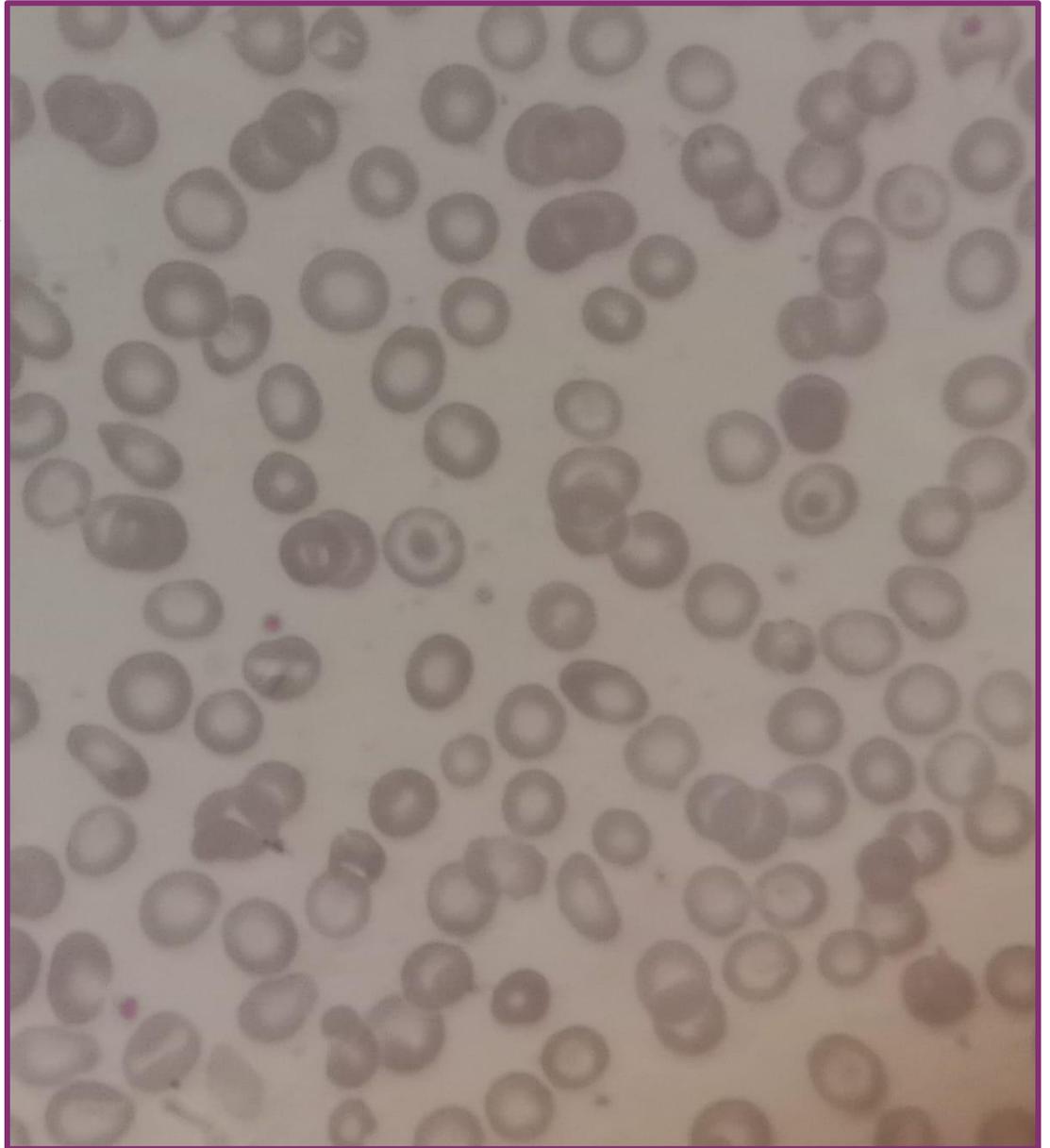
VCM: 63,8 fL

HCM: 21,1 pg

CHCM: 33,1 g/dL

RDW: 20,7 %

Plaq: $222 \times 10^3/\text{mm}^3$



CASO CLÍNICO N°1

Mujer de 63 años. ICC

GB: $5,30 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $4,12 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 8,7 g/dL

Hto: 26,3 %

VCM: 63,8 fL

HCM: 21,1 pg

CHCM: 33,1 g/dL

RDW: 20,7 %

Plaq: $222 \times 10^3/\text{mm}^3$

Fla: 1/83/0/0/8/8

Eb: 1 / 100 leucocitos

Mod anisocitosis e hipocromía,
abund microcitos. Lig poiquilocitosis:
alg codocitos, esc eliptocitos.

Fe: 26 $\mu\text{g}/\text{dL}$

Tf: 310 mg/dL ($310 \times 1,4 = 434$)

% Sat.: 6%

Ferritina: ?

CASO CLÍNICO N°2

Hombre de 70 años.
hiponatremia

GB: $9,30 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $2,03 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 3,3 g/dL

Hto: 10,5 %

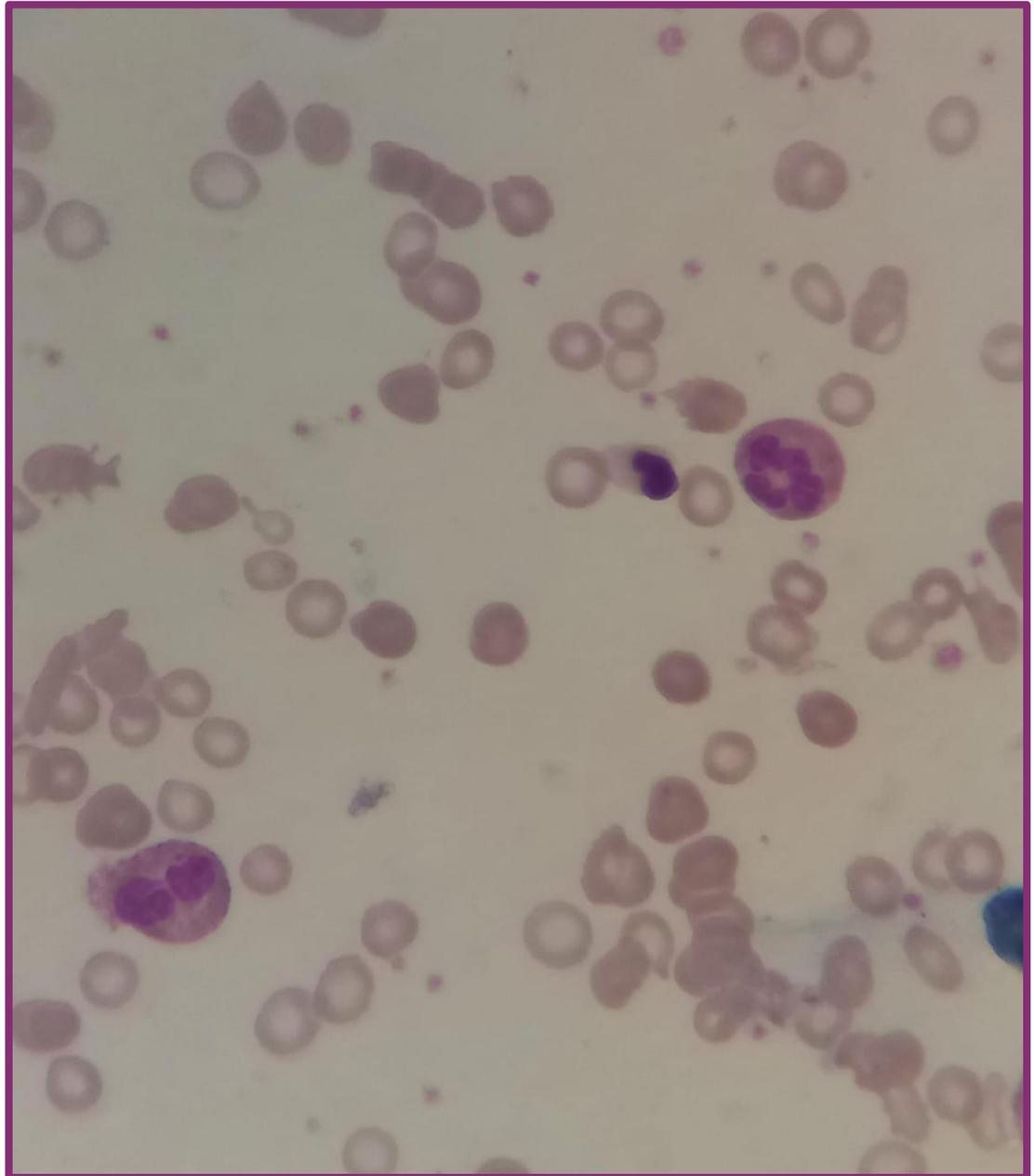
VCM: 51,7 fL

HCM: 16,3 pg

CHCM: 31,4 g/dL

RDW: 21,4 %

Plaq: $437 \times 10^3/\text{mm}^3$



CASO CLÍNICO N°2

Hombre de 70 años. CAD
hiponatremia

GB: $9,30 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $2,03 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 3,3 g/dL

Hto: 10,5 %

VCM: 51,7 fL

HCM: 16,3 pg

CHCM: 31,4 g/dL

RDW: 21,4 %

Plaq: $437 \times 10^3/\text{mm}^3$

Fla: 2/82/0/0/13/5

Eb: 3 / 100 leucocitos

Mod anisocitosis, marc hipocromía,
abund microcitos.

Paciente transfundido, no se
realizó perfil férrico

CASO CLÍNICO N°3

Hombre 47 años. Sepsis

GB: $12,10 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $2,64 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 7,2 g/dL

Hto: 20,5 %

VCM: 77,7 fL

HCM: 27,3 pg

CHCM: 35,1 g/dL

RDW: 20,8 %

Plaq: $376 \times 10^3/\text{mm}^3$

Fla: 0/72/7/0/17/4

Mod anisocitosis y anisocromía, frecuentes microcitos, algunos macrocitos.

Fe: 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$

Tf: 185 mg/dL ($185 \times 1,4 = 259$)

% Sat.: 11,6%

Ferritina: 420 ng/mL

CASO CLÍNICO N°4

Mujer 47 años. Consultorio externo

Fla: 0/56/3/0/34/7

GB: $6,50 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $5,37 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 13,9 g/dL

Hto: 40,4 %

VCM: 75,3 fL

HCM: 25,9 pg

CHCM: 34,4 g/dL

RDW: 29,2 %

Plaq: $432 \times 10^3/\text{mm}^3$

Mod anisocitosis y anisocromía,
regular cant microcitos. Lig
poiquilocitosis: algunos eliptocitos.

CASO CLÍNICO N°4

Mujer 47 años. Consultorio externo

GB: $6,50 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $5,37 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 13,9 g/dL

Hto: 40,4 %

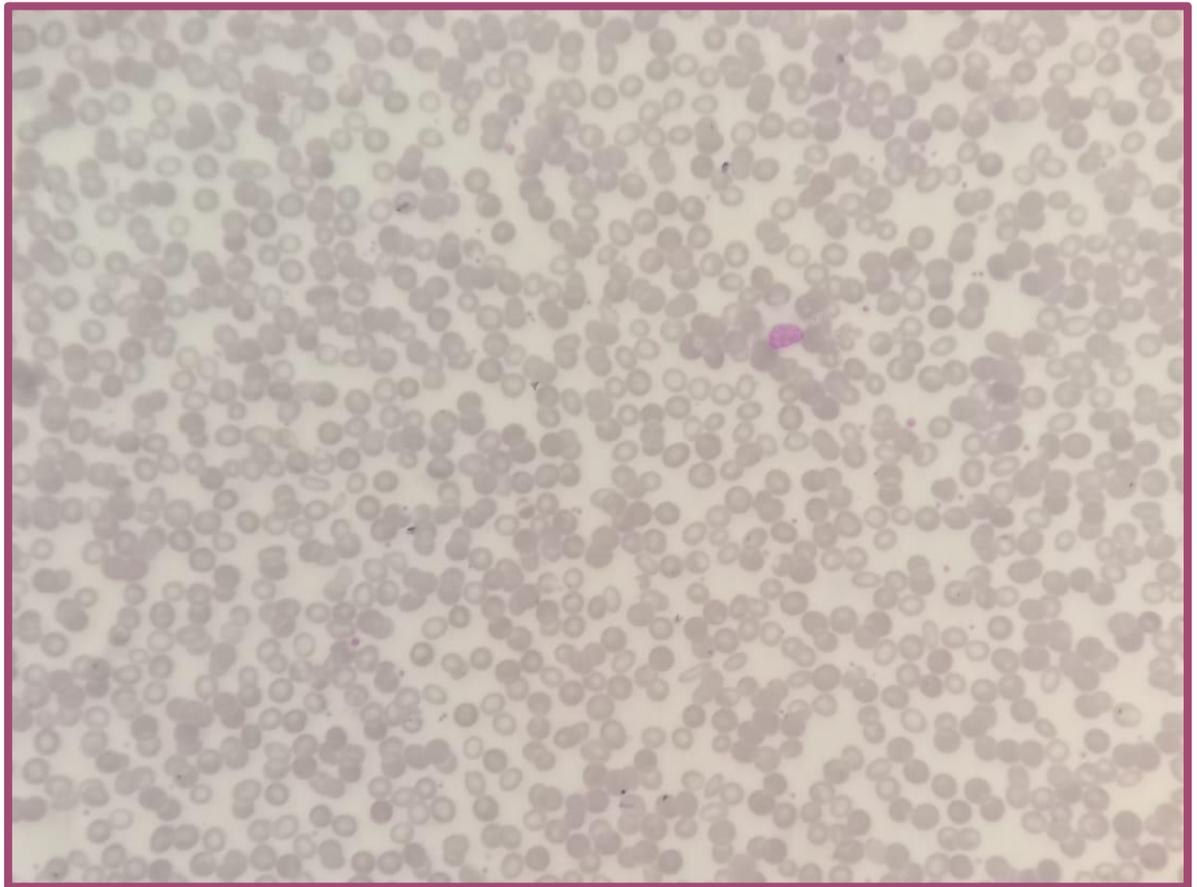
VCM: 75,3 fL

HCM: 25,9 pg

CHCM: 34,4 g/dL

RDW: 29,2 %

Plaq: $432 \times 10^3/\text{mm}^3$

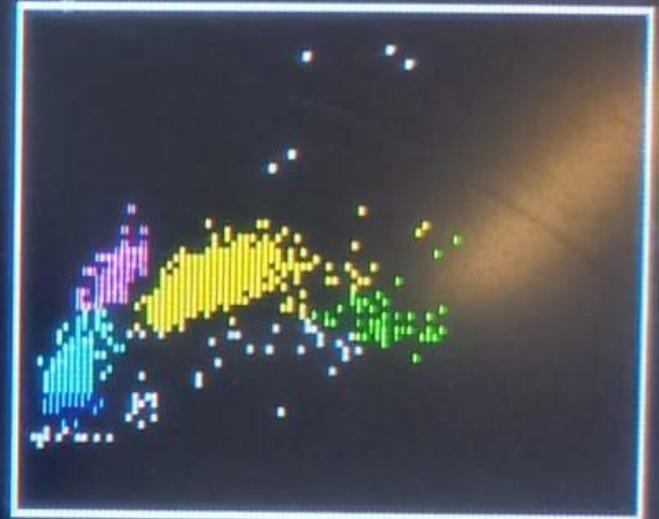


DP
DM 06116076

22/10/2023 12:26PM
TIPO STANDARD

WBC	6.5	#	$10^3/\mu\text{L}$
GRA%	55.6	##	%
LYM%	34.3	###	%
MID%	7.4	####	%
EOS%	2.0	#####	%
BAS%	0.1	#	%

DIF



RBC	5.37		$10^6/\mu\text{L}$
HGB	13.9		g/dL
HCT	40.4		%
MCV	75.3	L	fL
MCH	18.4	L	pg
MCHC	34.4		g/dL
RDW	19.2	H	%

RBC



CASO CLÍNICO N°4

Mujer 47 años. Consultorio

GB: $6,50 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $5,37 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 13,9 g/dL

Hto: 40,4 %

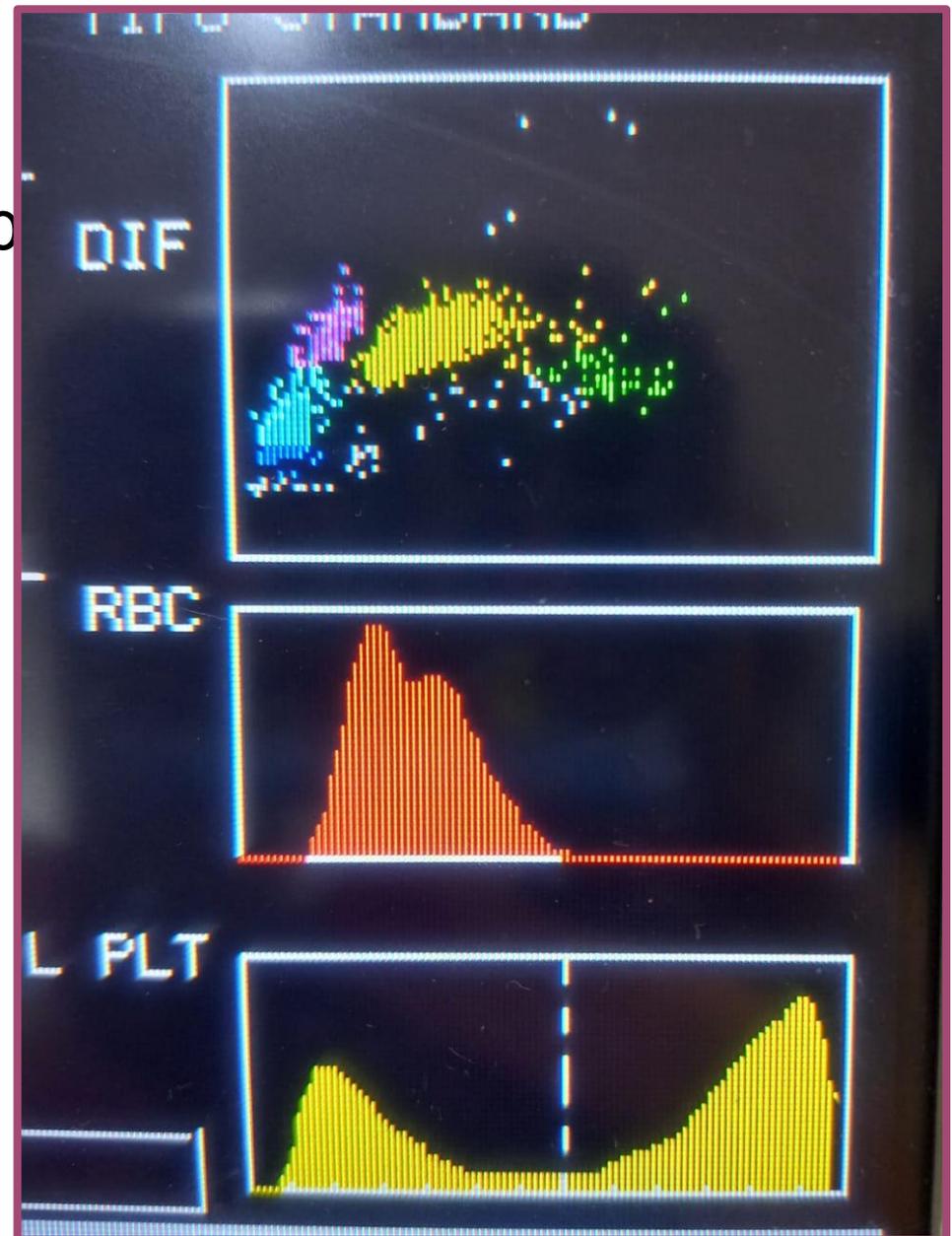
VCM: 75,3 fL

HCM: 25,9 pg

CHCM: 34,4 g/dL

RDW: 29,2 %

Plaq: $432 \times 10^3/\text{mm}^3$



CASO CLÍNICO N°4

Mujer 47 años. Consultorio externo 2
meses antes

Fla: 0/48/3/0/40/9

GB: $4,90 \times 10^3/\text{mm}^3$

GR: $4,73 \times 10^6/\text{mm}^3$

Hb: 9,7 g/dL

Hto: 30,0 %

VCM: 63,4 fL

HCM: 20,5 pg

CHCM: 32,3 g/dL

RDW: 20,6 %

Plaq: $185 \times 10^3/\text{mm}^3$

Mod anisopoiquilocitosis e
hipocromía. Regular cantidad de
microcitos.

Fe: 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$

Tf: 326 mg/dL ($326 \times 1,4 = 456,4$)

% Sat.: 3,3%

Ferritina: 12 ng/mL

Muchas
gracias

351-5053687