

Diagnóstico y cuantificación de la sobrecarga férrica en el hígado mediante resonancia magnética

J.M. Alústiza Echeverría^a, A. Castiella Eguzkiza^b, M. de Juan Echávarri^c, J.I. Emparanza Knorr^d, J. Artetxe Okasar^e, M. Uranga Uranga^f, J. Echevarría Uranga^g, M. Merino Hernández^h, M.M. Calvo Cenizoⁱ, J.A. Larena Iturbe^j y A. Altés Hernández^k

^aOsatek SA. San Sebastián. España. ^bServicio de Gastroenterología. Hospital Mendaro. España. ^cServicio de Inmunología y Genética.

^dServicio de Epidemiología Clínica. ^eServicio de Medicina Interna. ^fServicio de Hematología. Hospital de Donostia. España.

^gServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Galdácano. España. ^hDirección Médica. Hospital Donostia. España.

ⁱServicio de Gastroenterología Hospital Alto Deba. España. ^jOsatek SA. Galdácano. España.

^kHospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.

La hemocromatosis hereditaria es la modalidad más frecuente de sobrecarga férrica. El diagnóstico de la misma ha mejorado desde que en 1996 Feder et al aislaron el gen HFE descubriendo las mutaciones relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, son muchos los pacientes con estudios genéticos negativos, y que por tanto requieren una confirmación diagnóstica mediante la cuantificación de la concentración de hierro en hígado (CHH) que tradicionalmente se ha realizado mediante biopsia hepática. Muchos estudios han demostrado la posibilidad de cuantificar la CHH mediante resonancia magnética. Sin embargo, todavía no existe un consenso en cuanto a la técnica más idónea ni en cuanto a la posibilidad o no de reproducir el mismo método de cálculo en diferentes máquinas. Este artículo revisa la realidad de estas cuestiones y señala posibles líneas de futuro para estandarizar este método no invasivo de cuantificación de la CHH.

Palabras clave: hemocromatosis, biopsia hepática, enfermedades hepáticas, RM estudios comparativos.

Diagnosis and quantification of iron overload in the liver using MRI

Hereditary hemochromatosis is the most common cause of iron overload. The diagnosis of hereditary hemochromatosis has improved since Feder et al. isolated the HFE gene in 1996 and discovered the mutations related with this disease. Nevertheless, in many cases genetic tests for hereditary hemochromatosis are negative. These cases require diagnostic confirmation by quantifying the concentration of iron in the liver (LIC); this has traditionally been accomplished by liver biopsy. Many studies have shown that it is possible to quantify LIC using MRI. However, a consensus has yet to be reached about the most appropriate technique or whether it is possible to reproduce the same methods of calculation on different MRI units. This article reviews the current state of these questions and points to possible lines to standardize this noninvasive method of quantifying LIC in the future.

Key words: hemochromatosis, liver biopsy, liver diseases, MR comparative studies.

Introducción

El hierro es un nutriente necesario para las células. En condiciones fisiológicas su concentración en el cuerpo humano es de 40 mg Fe/kg en el varón y de 50 mg Fe/kg en la mujer, encontrándose distribuido en tres compartimentos: funcional, transporte y almacenamiento. Como el organismo es incapaz de eliminar fisiológicamente el exceso del mismo hay una fina regulación de la absorción intestinal del hierro de la dieta que se ajusta a las necesidades reales, de forma que en condiciones normales la cantidad de hierro absorbido es inversamente proporcional a los depósitos de éste en el organismo¹.

El término de hemocromatosis hoy en día se considera como sinónimo de hemocromatosis hereditaria (HH), y se define como la forma primaria de sobrecarga férrica con una predisposi-

ción genética a la absorción excesiva de hierro a nivel intestinal, sobrepasando la capacidad fisiológica de almacenamiento². Ello conlleva un aumento del hierro libre, que penetra en el interior de las células de muchos órganos, sobre todo en aquéllas con muchos receptores de transferrina, como por ejemplo las del hígado, corazón, tiroides, gónadas, hipófisis, piel y páncreas. La acumulación de hierro va generando fibrosis cada vez más importante con el paso del tiempo, hasta afectar a la función de dichos órganos³.

Los pacientes con anemia crónica que requieren transfusión repetida sufren a lo largo del tiempo la denominada hemocromatosis secundaria. Ésta se debe a dos causas: por una parte la propia anemia crónica cursa con eritropoyesis ineficaz y genera un estímulo en la absorción de hierro intestinal, por lo que se produce hiperabsorción férrica y sobrecarga en este metal; por otro lado, el hierro contenido en los hematíes transfundidos (0,2 g por bolsa) se acumula en el organismo sin posibilidades de regulación. El resultado es una acumulación férrica progresiva que lentamente conduce a la disfunción tisular y al fallo orgánico^{4,5}.

Muchas hepatopatías crónicas (hepatitis crónica, esteatohepatitis, cirrosis, etc.), por un mecanismo todavía no aclarado, conllevan también una sobrecarga férrica^{3,6}.

Correspondencia:

JOSÉ MARÍA ALÚSTIZA ECHEVERRÍA. Osatek SA. P. Dr. Beguriristain, 106.20014 San Sebastián. España. jmalustiza@osatek.es

Recibido: 5-XII-06

Aceptado: 15-III-07

Con independencia de la etiología, el exceso de hierro se va acumulando paulatinamente a lo largo de los años, de forma que los síntomas debidos a la disfunción de los órganos afectos se manifiestan después de los 40 años en el caso de los varones, y todavía más adelante en el caso de las mujeres¹. Las manifestaciones clínicas de la sobrecarga férrica son debilidad, fatiga, malestar, elevación de las enzimas hepáticas, hepatomegalia-dolor hepático, artralgias-artropatía, disfunción tiroidea, impotencia, amenorrea prematura, síntomas cardíacos, hiperglicemia, diabetes, etc. La evolución natural es que estas lesiones se hagan irreversibles. Dejada la enfermedad a su evolución natural se reduce en 10 años la esperanza de vida, siendo la cirrosis hepática (frecuentemente complicada de hepatocarcinoma) y la afectación cardíaca las complicaciones más graves¹⁻³.

Sin embargo el diagnóstico precoz de la enfermedad, previo a la irreversibilidad de las lesiones, y el sencillo tratamiento de la misma mediante sangrías (extracciones periódicas de aproximadamente 500 ml de sangre) hasta la normalización de la cantidad de hierro en el organismo son muy efectivas, equiparando la esperanza de vida a la de las personas sanas. Este hecho subraya la importancia del diagnóstico precoz de la HH^{3,6}.

Hoy en día, cada vez con mayor frecuencia, el diagnóstico se realiza en chequeos o en estudios genéticos familiares de enfermos conocidos de HH, antes de que los pacientes manifiesten alguno de los síntomas típicos de la enfermedad, a pesar de lo cual presentan ya niveles significativos de sobrecarga férrica².

Las sobrecargas férricas postransfusionales o las secundarias a anemias crónicas no pueden ser tratadas mediante sangrías, presentando grandes diferencias en el perfil pronóstico y de tratamiento. Se tratan mediante quelantes del hierro.

Diagnóstico de sobrecarga férrica

Análisis del hierro en sangre

El primer paso para el diagnóstico de la HH es la medición del índice de saturación de transferrina (IST) en sangre en dos ocasiones separadas tres meses entre sí. Todos los enfermos de HH tienen un IST mayor del 45%. Sin embargo la especificidad de este parámetro es menor del 50%, siendo también positivo en hepatopatías crónicas y otras formas secundarias de sobrecarga férrica⁴.

La concentración plasmática de ferritina se estudia generalmente al mismo tiempo que el IST. Su nivel de elevación es proporcional a los niveles de hierro. Desgraciadamente también es poco específica, elevándose en procesos inflamatorios, necrosis hepatocelular o neoplasias. Su mayor valor se halla en el seguimiento de la enfermedad⁷.

Estudio genético

La HH es de herencia autonómica recesiva. En 1996 Feder et al descubrieron el gen candidato de la enfermedad, denominado HFE. Identificaron la mutación C282Y que aparece en homocigosis en el 80 o 90% de los pacientes con HH. También describen la mutación H63D, menos prevalente en este grupo de enfermos y otra tercera, la S65C, que aparece en las formas más leves de la enfermedad⁸.

Posteriormente se han descrito otras formas de HH (tipo 2 o hemocromatosis juvenil, tipo 3 y 4), más raras y con

mutaciones en genes diferentes al HFE. Actualmente hay muchas investigaciones en curso tratando de descubrir nuevas mutaciones relacionadas con la HH^{9,10}.

En todos los algoritmos diagnósticos vigentes en la actualidad, una vez se ha comprobado una elevación del IST y de la ferritina, se realiza un estudio genético de las mutaciones del gen HFE en ADN extraído de leucocitos de sangre periférica. Las mutaciones generalmente estudiadas en la práctica clínica son la C282Y y la H63D.

Si un paciente con elevación de la IST y de la ferritina es homocigoto para la mutación C282Y o heterocigoto doble C282Y/H63D se considera ya como diagnóstico definitivo de HH, y puede iniciar el tratamiento mediante sangrías^{4,6}. En cualquier otra situación será necesaria la cuantificación directa de los depósitos de hierro para poder diagnosticar o descartar la enfermedad^{2,6}.

La mutación C282Y tiene un origen celta escandinavo, con un gradiente de distribución descendente norte-sur y oeste-este, de forma que el porcentaje de enfermos de HH con la mutación en homocigosis varía según las áreas geográficas entre un 57 y un 100%. En algunas regiones del mundo (sur de Europa principalmente) hasta un 40% de los pacientes de HH no tendrán el genotipo C282Y homocigoto^{1,9,11}. Por otro lado muchos estudios revelan cada vez más casos de penetrancia incompleta del genotipo C282Y, con pacientes homocigotos que no manifiestan la enfermedad^{9,12}.

La doble heterocigosis C282Y/H63D tiene una especificidad todavía menor, habiendo sido identificada solamente entre 0 y un 11% de los enfermos con HH. Además, en estos pacientes son más frecuentes las sobrecargas férricas intermedias¹².

Sin embargo, la gran mayoría de los casos con cualquiera de las dos mutaciones y con independencia de que padecan o no la enfermedad, presentarán alteraciones en los parámetros analíticos en sangre del metabolismo del hierro^{12,13}.

Se piensa que en esta variabilidad en la expresividad fenotípica de estas mutaciones factores ambientales como la ingesta de alcohol^{11,14}, así como otras mutaciones genéticas todavía no identificadas son determinantes⁴.

Puede deducirse de todo esto la importancia numérica de pacientes con alteración analítica del metabolismo del hierro, pero con diagnóstico genético no concluyente. En estos casos deberá evaluarse directamente el hierro almacenado en el organismo, lo que clásicamente se ha realizado mediante cuantificación de la concentración de hierro en hígado (CHH) por medio de una biopsia hepática^{2,6}. De esta manera, la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades del hígado (AASLD) propugna que en los casos con estudio genético negativo con elevación de la IST y alteración de las enzimas hepáticas debe cuantificarse la CHH mediante biopsia hepática⁶.

Cuantificación de la concentración de hierro en hígado

Es el método de referencia para la evaluación directa del depósito de hierro en el organismo, ya que el 70% del exceso del mismo se almacena en el hígado, de manera que existe una estrecha correlación entre dicho parámetro y la cantidad total de hierro en el cuerpo. Para calcular la CHH tradicionalmente es necesario realizar una biopsia de hígado, y medir mediante análisis químico la concentración de hierro en un fragmento de la misma; se mide en micromoles de hierro por gramo de hígado seco ($\mu\text{mol Fe/g}$)^{2,6}.

El valor normal de la CHH es $< 36 \mu\text{mol Fe/g}$. Valores por encima de $71 \mu\text{mol Fe/g}$ son altamente sugestivos de HH. El índice



Fig. 1. Paciente de 48 años con hemocromatosis hereditaria diagnosticada por biopsia (concentración de hierro en hígado de 195 $\mu\text{mol Fe/g}$). (A) Imagen de resonancia magnética en el momento del diagnóstico: importante reducción de la intensidad de señal del hígado en relación con la alta sobrecarga férrica; (B) tres años después, tras un tratamiento prolongado con sangrías, normalización de la señal del hígado; (C) sobrecarga férrica secundaria, postransfusional en una mujer de 33 años tratada de un linfoma no Hodgkin con trasplante de médula ósea: reducción de la intensidad de señal en el hígado y en el bazo.

de hierro hepático (IHH) se obtiene al dividir la CHH por la edad del paciente. Un valor de $\text{IHH} \geq 1,9$ se considera indicativo de $\text{HH}^{2,6,15,16}$.

La elevación de la CHH sigue considerándose como el patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad¹⁶. Las sobrecargas férricas secundarias a transfusiones múltiples o anemias hemolíticas con frecuencia presentan valores más altos que la HH, pero son fácilmente reconocibles por el contexto clínico⁶. En las sobrecargas secundarias a hepatopatía, abuso de alcohol, etc. los niveles de CHH no son tan altos como en la HH^{3,6}.

Hoy en día es muy frecuente que en estudios familiares a enfermos ya conocidos, o en despistajes sistemáticos, se haga un diagnóstico muy temprano, antes de haber alcanzado niveles muy altos de sobrecarga férrica. Se ha estimado que un 15-25% de los enfermos pueden tener un IHH por debajo de 1,9 en el momento del diagnóstico⁶. Sin embargo, incluso en estos casos, el valor de la CHH suele ser por lo menos tres veces el normal después de los 20 años de edad⁶.

La CHH es el parámetro que mejor se correlaciona con el grado de afectación estructural. Todos los pacientes con $\text{CHH} > 400 \mu\text{mol Fe/g}$ tienen fibrosis o cirrosis hepática¹⁷.

La biopsia hepática, además de permitir calcular la CHH, tiene interés pronóstico al documentar la presencia o no de cirrosis, dato fundamental para el posterior seguimiento del paciente. Según la mayoría de los autores está indicada con este fin pronóstico siempre que la ferritina sea mayor de 1.000 o exista una alteración de las enzimas hepáticas^{2,6}.

Sin embargo, el carácter invasivo y sus limitaciones diagnósticas son inconvenientes no desdeñables de la biopsia hepática. A pesar de su baja tasa de complicaciones, la necesidad de puncionar directamente el hígado hace que con frecuencia no sea factible o deseable, sobre todo para mediciones continuadas a lo largo del tiempo¹⁷. El coeficiente de variación de la CHH medida mediante biopsia hepática puede variar hasta un 19% en el hígado sano y más de un 40% en el hígado cirrótico^{17,18}. Además, al ser un método invasivo, no sería razonable tener que utilizarlo en grandes estudios poblacionales para el diagnóstico precoz de la HH¹⁴.

Por todas estas razones es interesante el poder disponer de un método no invasivo para la cuantificación de la CHH.

Cuantificación no invasiva de la concentración de hierro en hígado

A lo largo de las últimas décadas se han ido desarrollando diferentes métodos para cuantificar la CHH de manera no invasiva.

La tomografía axial computarizada puede detectar un aumento de la densidad en el hígado debido a la presencia de hierro. Sin embargo, debido a la interferencia con la posible presencia de grasa, fibrosis y la poca sensibilidad para los pacientes con bajos niveles de sobrecarga férrica no ha resultado útil^{14,17}.

El aparato llamado "susceptómetro", SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), desarrollado por Bauman y Harris en 1967, ha demostrado una excelente correlación con la CHH medida por biopsia. Además ha sido calibrada y validada para su uso en la clínica. Sin embargo, su complejidad, alto coste y el limitado número de aparatos (4 o 5 en todo el mundo) hacen que el acceso a la técnica sea muy restringido^{14,17}.

La técnica de imagen por resonancia magnética (IRM) ha sido evaluada en este sentido en múltiples trabajos de la literatura. Esta técnica detecta indirectamente la sobrecarga férrica debido al efecto paramagnético de los depósitos de hierro sobre los núcleos de hidrógeno del parénquima hepático. Ello se traduce en un acortamiento del T2 que conlleva una disminución de la señal del mismo en la IRM, proporcional a la importancia de la sobrecarga férrica^{14,16,17,19,20}. Además la gran disponibilidad de la técnica hace que sea considerada actualmente como la más interesante para realizar estos estudios no invasivos de cuantificación de la CHH¹.

Es fácil detectar en la IRM la presencia de sobrecarga férrica al observar una disminución de la señal del hígado en las secuencias en T2^{1,15} (fig. 1). Así, ha sido utilizada como técnica de despistaje para la detección de sobrecarga férrica^{1,15}. También permite diferenciar la sobrecarga férrica secundaria o la HH con mutación del gen de la ferroportina⁴ en las que el depósito del hierro tiene lugar fundamentalmente en el sistema reticulodendritelial, de forma que en la IRM se observa también la disminución de la señal a nivel del bazo³ (fig. 1).

Si el tiempo de Eco (TE) utilizado está "en fase" se puede estar seguro de que una posible esteatosis hepática no influye en la disminución de señal observada^{14,19}. La coexistencia de fibrosis o

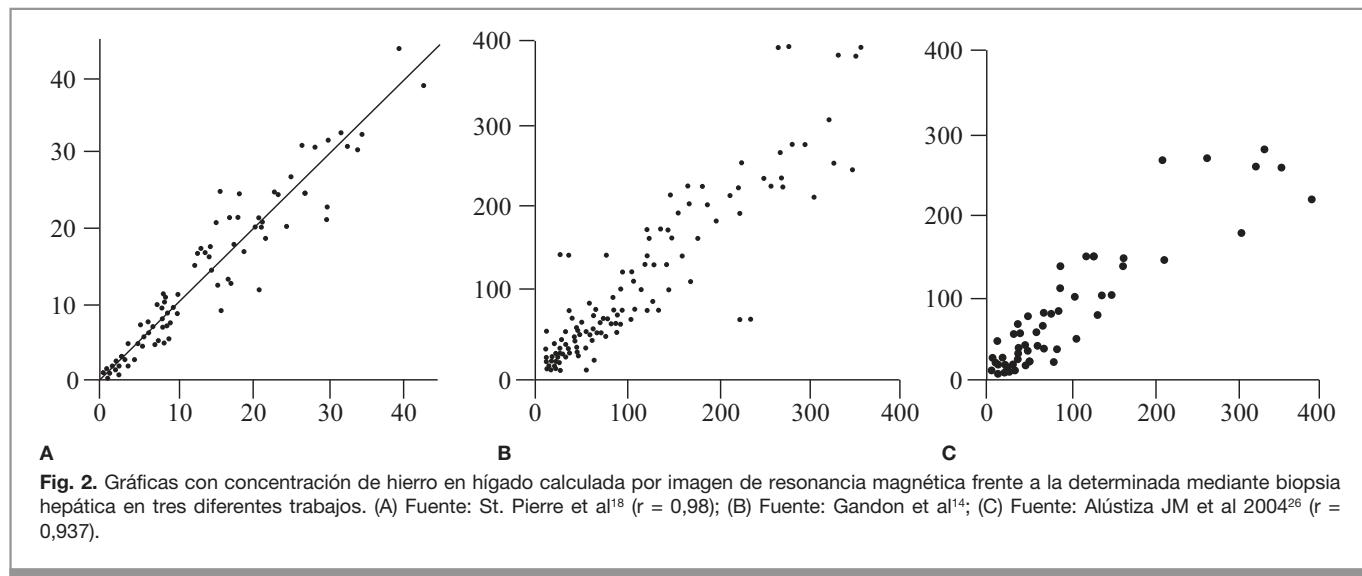


Fig. 2. Gráficas con concentración de hierro en hígado calculada por imagen de resonancia magnética frente a la determinada mediante biopsia hepática en tres diferentes trabajos. (A) Fuente: St. Pierre et al¹⁸ ($r = 0,98$); (B) Fuente: Gandon et al¹⁴; (C) Fuente: Alústiza JM et al 2004²⁶ ($r = 0,937$).

cirrosis tampoco interfiere en los hallazgos en IRM de manera significativa^{14,19}, así como tampoco la coexistencia de hepatitis²¹.

Cuantificación de la concentración de hierro en hígado mediante resonancia magnética

Muchos trabajos publicados han demostrado la existencia de una correlación entre los valores de CHH y las medidas de IRM (fig. 2)^{14,16,17}. Sin embargo, el proceso para llegar a obtener valores de $\mu\text{mol Fe/g}$ a partir de las medidas realizadas sobre IRM es complejo y delicado. Esta dificultad hace que la técnica no sea todavía utilizada de manera generalizada en la práctica clínica, ni sea tenida en cuenta en la mayoría de los algoritmos diagnósticos propuestos para el diagnóstico de la HH¹⁴.

Los parámetros de adquisición son un factor determinante para los resultados obtenidos, de manera que pocos de los trabajos publicados pueden ser comparados entre sí debido a que han utilizado diferentes técnicas. El grado de magnetización del hierro es proporcional a la intensidad del campo magnético^{14,16}. Las secuencias en eco de gradiente (EG) son más sensibles que las secuencias en spin eco (SE) a los niveles bajos de sobrecarga^{14,16,18}. La sensibilidad a la presencia de hierro varía también con el TR, el TE, el flip angle¹⁴.

Incluso utilizando la misma máquina y la misma técnica, si sólo se analizan medidas absolutas de señal del hígado los resultados no son reproducibles^{1,16}. Llegar a estandarizar este método de cuantificación de la CHH requiere validar la técnica óptima, tanto para la adquisición de imágenes como para realizar los cálculos posteriores que transformen medidas de intensidad de señal en $\mu\text{mol Fe/g}$. Para cuantificar la CHH a partir de las medidas de la IRM se utilizan dos métodos diferentes: el cálculo de tiempos de relajación y la medida de ratios de intensidad de señal.

Cálculo de tiempos de relajación

Algunos trabajos publicados cuantifican la CHH calculando constantes de tiempos de relajación (T2, T1, R2, T2*, etc.)^{12,16,18,20,22-24}.

Se han utilizado diferentes técnicas, con métodos de cálculo siempre complejos, que han sido evaluadas fundamentalmente en pacientes con sobrecargas férricas secundarias, mostrando una buena correlación incluso en los valores más altos de CHH característicos de estos pacientes.

Anderson et al calculan el T2* del hígado. En su primer trabajo²⁰ estudian 30 pacientes con sobrecargas férricas secundarias (beta-talasemias) y obtienen una alta correlación ($r = 0,93$) en los casos sin fibrosis hepática ($n = 13$) y una correlación más baja ($r = 0,68$) en los pacientes con fibrosis. Su técnica consiste en 8 secuencias en EG, en apnea, con 8 TE diferentes entre 2,2 y 20,1 ms. En cada secuencia susstraen el ruido de fondo a la intensidad de señal del hígado y dividen el resultado por el TE. Con los resultados de todos los TE obtienen una curva exponencial de forma $y = K \cdot e^{-TE/T2^*}$ en la que "y" es la intensidad de señal y "K" es una constante. En un artículo posterior analizan la reproducibilidad de la técnica en dos máquinas diferentes de 1,5 teslas con 25 pacientes con beta-talasemia, obteniendo una alta correlación ($r = 0,99$) para el T2* del hígado calculado en ambos aparatos³². Posteriormente han diseñado una secuencia más rápida, realizando todos los TE en una única apnea, con resultados similares³³.

En el reciente estudio multicéntrico de St. Pierre et al¹⁸ calculan la R2 (*transverse relaxation rate = 1/T2*) en 105 pacientes con un amplio rango de sobrecargas férricas entre 5 y 765 $\mu\text{mol Fe/g}$ y obtienen una alta correlación ($r = 0,98$) entre la CHH calculada con la IRM y la medida directamente sobre biopsia hepática (fig. 2). Utilizan una secuencia en SE de 20 minutos de duración, con 5 TE entre 6 y 18 ms. Este grupo ofrece los medios necesarios para poder hacer estos cálculos de cuantificación (<http://www.FerriScan.com>). Requiere configurar la máquina con un fantoma que ellos mismos suministran y enviar electrónicamente los datos brutos obtenidos a una oficina central. Esta operación conlleva un coste económico y necesita dos días laborables.

Wood et al comparan la R2 ($1/T2$) y la R2* ($1/T2^*$) en 102 pacientes (21 biopsiados con CHH entre 37,5 y 821 $\mu\text{mol Fe/g}$) obteniendo altos índices de correlación ($r > 0,95$) en los dos tiempos de relajación calculados²⁴.

TABLA 1. Protocolo de la Universidad de Rennes

0,5 teslas			1 teslas			1,5 teslas		
TR	TE	Flip	TR	TE	Flip	TR	TE	Flip
120	14	90°	120	7	90°	120	4	90°
120	14	20°	120	7	20°	120	4	20°
120	28	20°	120	14	20°	120	9	20°
			120	21	20°	120	14	20°
						120	21	20°

Diferentes secuencias en eco de gradiente con TR fijos y TE y *flip angle* ajustados a máquinas de 0,5, 1 y 1,5 teslas. Realizando dichas secuencias puede calcularse la concentración de hierro en hígado en la web (<http://www.radio.univ-rennes1.fr>). Fuente: Gandon Y^{14,30}.

Medida de ratios de intensidad

El cálculo de ratios de intensidad (IS) entre el hígado y una estructura de referencia situada en la misma imagen es más sencilla de realizar y tiene, por tanto, menor riesgo de error experimental¹⁷. Se utilizan secuencias en EG por su mayor sensibilidad al efecto paramagnético del hierro. Al utilizar como referencia un tejido al que no afecta la sobrecarga férrica se evita que factores ajenos a dicha sobrecarga influyan en la medida obtenida. La referencia más utilizada es la musculatura paravertebral y se mide la ratio entre la IS del hígado y del músculo (H/M). La sobrecarga férrica se traducirá en una reducción de la H/M con una correlación entre ambos valores^{14,16,19,26}.

Sin embargo esta correlación no es completamente lineal. En una secuencia concreta la correlación entre el incremento de la CHH y el descenso de la H/M es lineal para un nivel de sobrecarga^{14,19}. En las secuencias más ponderadas en T2 (mayor TE y menor *flip angle*) habrá correlación lineal únicamente en las sobrecargas férricas ligeras. Por el contrario, las secuencias menos ponderadas en T2 mantendrán esa relación lineal únicamente con los niveles más altos de CHH^{14,16,26-29}. Para poder cuantificar todos los niveles de sobrecarga férrica es necesario utilizar diferentes secuencias de IRM y comparar los resultados de las mismas²⁶.

En este sentido es muy interesante el protocolo diseñado por Gandon et al de la Universidad de Rennes, en Francia. Proponen un abanico de 5 secuencias en EG con TR fijo y TE y *flip angle* variables, de forma que sean sensibles a distintos niveles de sobrecarga férrica (tabla 1)^{14,30}. Son secuencias rápidas y fácilmente realizables en apnea en la gran mayoría de los aparatos de IRM.

El mismo equipo ha evaluado esta técnica con 149 pacientes con concentraciones férricas entre 36 y 709 µmol Fe/g. Diseñan un algoritmo de cálculo de la CHH con una diferencia media con respecto a la cuantificada sobre biopsia hepática de 0,8 µmol/g (95% intervalo de confianza de -6,3 a 7,9) (fig. 2)¹⁴.

Para diseñar este algoritmo han definido los valores de CHH que mejor cuantifica cada secuencia y diseñan un software que automáticamente calcula la CHH seleccionando en cada caso la secuencia óptima. Valores superiores a los 375 µmol Fe/g son saturados en todas las secuencias, por lo que no pueden ser cuantificados con este modelo¹⁴.

En su página web (<http://www.radio.univ-rennes1.fr>) ajustan los parámetros de las diferentes secuencias a máquinas de 0,5, 1 y 1,5 teslas (tabla 1) y ofrecen la posibilidad de obtener automáticamente la cuantificación de la CHH usando su algoritmo sin ningún coste económico. Para ello simplemente hay que introducir los valores de IS del hígado y el músculo obtenidos en todas y cada una de las secuencias.

La reproducibilidad de la técnica y del algoritmo de cuantificación ha sido validada en varios centros: Gandon et al estudian un grupo de validación de 35 pacientes en otro centro diferente, con niveles de sobrecarga férrica < 349 µmol Fe/g, obteniendo resultados superponibles¹⁴. Nuestro grupo ha evaluado esta técnica en 112 pacientes con CHH entre 12 y 390 µmol Fe/g obteniendo una buena correlación ($r = 0,887$) con la CHH medida sobre biopsia hepática²⁶ (fig. 3). Rose, Ernst et al han evaluado esta misma técnica con 27 pacientes con muy altas sobrecargas férricas (25-966 µmol Fe/g). La correlación para el grupo total de pacientes ha sido ($r = 0,74$), siendo mejor ($r = 0,80$) en los 15 pacientes con CHH < 300 µmol Fe/g que en los 12 con CHH > 200 µmol Fe/g ($r = 0,52$)¹⁹.

Se han publicado también otras fórmulas de cuantificación utilizando esta misma técnica de adquisición:

1. Nuestro equipo ha diseñado un algoritmo de cuantificación de la CHH mediante una única fórmula que utiliza de manera simultánea los valores H/M de dos de las secuencias de la Universidad de Rennes. En los 112 pacientes con CHH < 391 µmol Fe/g de nuestra serie la correlación de nuestro algoritmo ($r = 0,937$) es mejor que la obtenida con el algoritmo de su página web ($r = 0,887$) (fig. 2). La fórmula es $CHH = e^{(5.808-(0.877 \times T2)-(1.518 \times IW))}$ donde IW es el valor H/M de la secuencia (120/4/20°, TR/TE/flip angle) y T2 el valor H/M de la secuencia (120/14/20°). Incluir las medidas de más secuencias no mejora los resultados en nuestro grupo de pacientes²⁶.

2. Rose, Ernst et al añaden una secuencia suplementaria diseñada por ellos mismos cuando el algoritmo de la Universidad de Rennes da un resultado mayor de 300 µmol Fe/g. Es una secuencia menos ponderada en T2 (48/1,8/60° TR/TE/flip angle), para poder también cuantificar las altas sobrecargas férricas. De esta manera mejoran significativamente la correlación con la verdadera CHH ($r = 0,81$). Además, tienen también su propia página web (<http://oernst.f51vg.free.fr/liver/iron.html>) en la que al introducir las IS del hígado y del músculo puede obtenerse el valor de CHH correspondiente de manera automática y sin coste económico¹⁹.

Fantomas. Calibración de las máquinas de imagen por resonancia magnética

Generalizar la cuantificación de la CHH mediante IRM requiere evaluar la reproducibilidad de los modelos de cálculo en diferentes aparatos. Según muchos autores es necesaria una calibración específica de cada máquina, ya que las medidas de IS pueden variar entre aparatos similares, incluso de la misma marca comercial^{1,26-29}. Son pocos, sin embargo, los trabajos

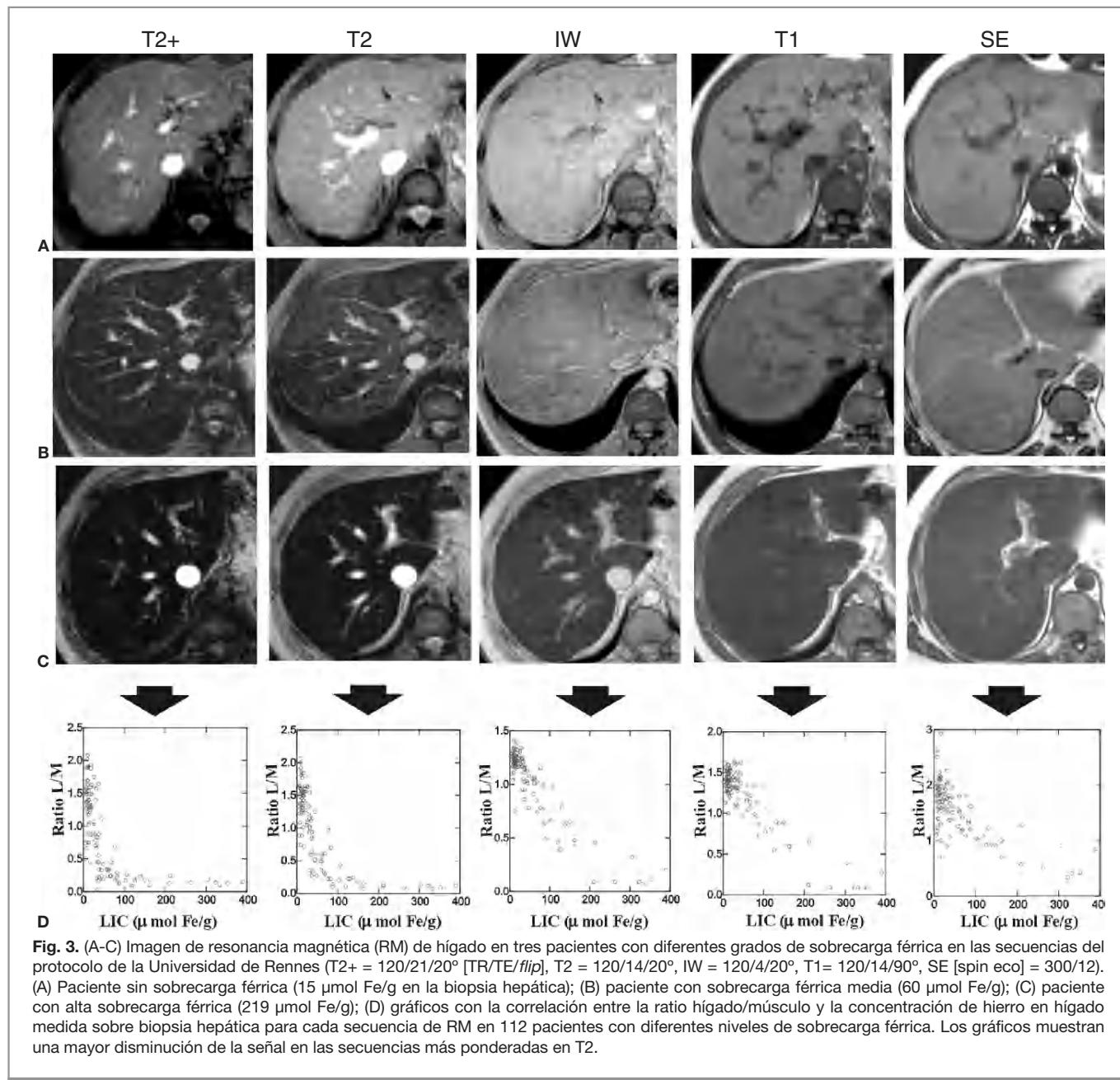


Fig. 3. (A-C) Imagen de resonancia magnética (RM) de hígado en tres pacientes con diferentes grados de sobrecarga férrica en las secuencias del protocolo de la Universidad de Rennes (T2+ = 120/21/20° [TR/TE/flip], T2 = 120/14/20°, IW = 120/4/20°, T1 = 120/14/90°, SE [spin eco] = 300/12). (A) Paciente sin sobrecarga férrica (15 μmol Fe/g en la biopsia hepática); (B) paciente con sobrecarga férrica media (60 μmol Fe/g); (C) paciente con alta sobrecarga férrica (219 μmol Fe/g); (D) gráficos con la correlación entre la ratio hígado/músculo y la concentración de hierro en hígado medida sobre biopsia hepática para cada secuencia de RM en 112 pacientes con diferentes niveles de sobrecarga férrica. Los gráficos muestran una mayor disminución de la señal en las secuencias más ponderadas en T2.

multicéntricos que han comprobado realmente esta necesidad de calibración.

Como hemos visto más arriba, varias de las técnicas y modelos de cuantificación han podido ser reproducidos en diferentes centros. Esto apunta a que, probablemente, la técnica sea en realidad más reproducible de lo que en un principio se había pensado. Sin embargo, ello debe ser comprobado en este sentido; algunos autores apuntan el interés de disponer de fantomas específicos que puedan facilitar el análisis de esta reproducibilidad de las diferentes técnicas de cuantificación de la CHH^{1,16}.

St Pierre et al han construido un fantoma con diferentes concentraciones de MnCl₂ en agua destilada entre 0,1 y 3,2 mM que reproducen el R2 obtenido en pacientes con diferentes niveles de CHH. El coeficiente de variación de R2 medido en el fan-

toma en 13 máquinas diferentes fue solamente 2,1%. En el método de cuantificación que ellos comercializan (www.FerriScan.com) utilizan estos fantomas para asegurar la configuración correcta de cada máquina¹⁸.

Nuestro equipo ha diseñado también un fantoma con 4 soluciones de hierro (III) cloruro con concentraciones de hierro comprendidas entre 0,3 y 1,2 mgFe/ml. La ratio de IS de cada uno de estos tubos con respecto a otro tubo de referencia (sin hierro) se corresponde con los valores H/M medios en el grupo de pacientes con sobrecarga media (37-80 μmol Fe/g) y en el de sobrecarga alta (> 80 μmol Fe/g) para cada una de las dos secuencias que utilizamos en nuestro algoritmo de cuantificación³¹. Hemos analizado las mediciones sobre el fantoma en 6 máquinas de 1,5 teslas, observando un alto grado de acuerdo de



Fig. 4. (A) Mujer de 36 años. Estudio genético negativo, índice de saturación de transferrina 70% y ferritina 900. Analítica hepática normal. Cuantificación por imagen de resonancia magnética: 268 $\mu\text{mol Fe/g}$. Diagnóstico: hemocromatosis hereditaria; (B),(C): dos pacientes con genotipo H63D-C282Y y alteraciones del metabolismo del hierro; (B) varón de 22 años con cuantificación de 15 $\mu\text{mol Fe/g}$: ausencia de sobrecarga férrica; (C) varón de 33 años, cuantificación de 58 $\mu\text{mol Fe/g}$: sobrecarga férrica moderada.

las medidas de IS. Hemos podido comprobar la reproducibilidad de nuestro algoritmo de cuantificación de la CHH en 9 pacientes con diferentes niveles de sobrecarga férrica que han aceptado ser estudiados en 5 de estas máquinas obteniendo también un alto nivel de acuerdo entre todos los valores calculados (datos todavía no publicados). Nuestro trabajo de estandarización terminará a finales del 2006, calibrando un total de 13 máquinas del País Vasco. A partir del 2007 pondremos dicho fantoma a disposición de quien lo requiera, sin coste económico.

Líneas de futuro

Estos modelos de cuantificación deben ser todavía evaluados en más centros para determinar la manera de estandarizar la técnica y facilitar su aplicación en la práctica clínica de una forma más generalizada¹. En este momento aquellos centros que quieran comenzar a realizar estos estudios de cuantificación deberían “calibrarse” con algunos pacientes, comparando los cálculos realizados en la IRM con los obtenidos sobre biopsia hepática y posteriormente publicar los resultados. De esta manera se irán aportando datos para la estandarización más generalizada de la técnica en el futuro.

Los modelos de cálculo de tiempos de relajación son más complejos, pero han demostrado ser muy exactos en todos los niveles de sobrecarga férrica. Los modelos de cálculo a partir de medidas de relación de IS son más sencillos de realizar, y han demostrado su exactitud en niveles de sobrecarga férrica inferiores a 400 $\mu\text{mol Fe/g}$, pero deben demostrar su correlación con los niveles más altos de sobrecarga férrica. La técnica propuesta por la Universidad de Rennes tiene la ventaja de ser sencilla de realizar y permite además poder evaluar tres formas diferentes de cuantificación de la CHH. Por un lado la que ellos mismos realizan automáticamente en su página web²⁹, por otro la diseñada por nuestro equipo utilizando solamente dos de las secuencias de dicho protocolo y fácilmente automatizable en una hoja de cálculo de tipo “Excel” o “Acces”²⁶ y, además, la diseñada por Rose, Ernst et al, con una secuencia suplementaria, más exacta con los niveles más altos de sobrecarga férrica¹⁹ también automatizada en internet (<http://oernst.f5lg.free.fr/liver/iron.html>).

Estos estudios comparativos no son difíciles de realizar actualmente con la colaboración de los especialistas que tratan a estos

pacientes (gastroenterólogos, internistas y hematólogos) si tenemos en cuenta que todavía sigue indicada la biopsia hepática con fines diagnósticos en los pacientes con estudio genético negativo y, con fines pronósticos, en todos los mayores de 40 años, con ferritina > 1.000 y alteraciones de las enzimas hepáticas¹⁵. También la cuantificación mediante “flebotomías cuantitativas”, otro patrón oro reconocido para el de diagnóstico de la HH, puede ser utilizada para evaluar la cuantificación por IRM en pacientes tratados mediante flebotomías^{15,25,32}.

Todo ello no conlleva ningún problema ético en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con alteración del metabolismo del hierro, y supondrá en el futuro próximo un avance importante para el diagnóstico precoz y el manejo clínico de la HH, así como en la prevención de complicaciones graves de las sobrecargas férricas secundarias.

Ello tendrá una repercusión importante en la práctica clínica si cada centro consigue contrastar la fiabilidad de sus resultados. Nosotros trabajamos en un centro hospitalario del que depende una población de unas 500.000 personas. Desde enero del 2002 disponemos de este modelo de cuantificación y hemos realizado más de 650 estudios encontrando 83 pacientes con más de 80 $\mu\text{mol Fe/g}$ (datos todavía no publicados). La justificación más frecuente de la prueba es la presencia de alteraciones del metabolismo del hierro con estudios genéticos no concluyentes (fig. 4). Se trata de un problema diagnóstico importante que la IRM resuelve de manera concluyente, puesto que la CHH es el dato definitivo para el correcto manejo del paciente. Tenemos menos experiencia en el estudio de sobrecargas férricas secundarias.

Conclusión

En los últimos 10 años se han producido relevantes hallazgos en el campo del diagnóstico de la HH, tanto en el terreno de la genética como en la determinación cada vez más exacta de la concentración de hierro hepático mediante IRM^{14,18-24,26}.

Pensamos que en 2007 la IRM permite llevar a cabo una cuantificación precisa de la CHH y debe ser incluida en los algoritmos diagnósticos cuando el estudio genético no revela un resultado concluyente. Es por ello que la biopsia hepática para el diagnóstico de sobrecarga férrica debería reservarse hoy en día para situaciones excepcionales³³. La consolidación definitiva de

la técnica requerirá todavía una autoevaluación de cada centro con algunas biopsias hepáticas, todavía indicadas con fines pronósticos en muchas situaciones clínicas. En este sentido nuestro equipo de trabajo pondrá próximamente a disposición de quien lo solicite un fantoma que pensamos puede contribuir a la estandarización de la técnica, sin coste económico.

Bibliografía

1. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*. 2003;101(1):15-9.
2. O’Neil J, Powell L. Clinical aspects of hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2005;25(4):381-91.
3. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2002. p. 399-411.
4. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2383-97.
5. Siegelman ES, Mitchell DG, Semelka RC. Abdominal iron deposition: metabolism, MR findings, and clinical importance. *Radiology*. 1996;199(1):13-22.
6. Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001;33(5):1321-8.
7. Porter JB. Liver iron measurement by MRI. *Blood*. 2005;105(2):437.
8. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13(4):399-408.
9. Beutler E. The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2003;101(9):3347-50.
10. Le Gac G, Dupradeau FY, Mura C, Jacolot S, Scotet V, Esnault G, et al. Phenotypic expression of the C282Y/Q283P compound heterozygosity in HFE and molecular modeling of the Q283P mutation effect. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;30(3):231-7.
11. De Juan D, Reta A, Castiella A, Pozueta J, Prada A, Cuadrado E. HFE gene mutations analysis in Basque hereditary haemochromatosis patients and controls. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(12):961-4.
12. Lazarescu A, Snively BM, Adams PC. Phenotype variation in C282Y homozygotes for the hemochromatosis gene. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(10):1043-6.
13. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med*. 2006;166:269-70.
14. Gandon Y, Olivé D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *The Lancet*. 2004;363:357-62.
15. EASL. International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol*. 2000;33(3):485-504.
16. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999;212(1):227-34.
17. Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*. 2004;124(6):697-711.
18. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynik JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105(2):855-61.
19. Rose C, Vandevenne P, Bourgeois E, Cambier N, Ernst O. Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients. *Eur J Haematol*. 2006;77:145-9.
20. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-9.
21. Papakonstantinou O, Kostaridou S, Maris T, Gouliamos A, Premetis E, Kououlouli V, et al. Quantification of liver iron overload by T2 quantitative magnetic resonance imaging in thalassemia: impact of chronic hepatitis C on measurements. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(2):142-8.
22. Westwood MA, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Lorenz CH, Wonke B, et al. Interscanner reproducibility of cardiovascular magnetic resonance T2* measurements of tissue iron in thalassemia. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18:616-20.
23. Westwood MA, Anderson LJ, Holden S. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18:33-9.
24. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106:1460-5.
25. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1616-20.
26. Alústiza JM, Artetxe J, Castiella A, Agirre C, Emparanza JI, Otazua P, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230:479-84.
27. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, Yaouanc J, Buhé T, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 1994;193(2):533-8.
28. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L’Herminé C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(5):1205-8.
29. Ernst O, Rose C, Sergent G, L’Herminé C. Hepatic iron overload: quantification with MR imaging at 1.5 T. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(4):1141-2.
30. Gandon Y. Iron and liver. Disponible en: www.radio.univ-rennes1.fr
31. Alústiza JM, Emparanza JI, Casado A, Garrido A. Phantom for the standardisation of the quantification of liver iron concentration (LIC) using MRI. The European Iron Club (EIC). Barcelona; 28-29 de septiembre de 2006. Libro de abstracts. p. 72.
32. St. Pierre TG, Jeffrey GP, Rossi E, Fleming AJ. A new model for predicting venesection therapy requirements in hereditary hemochromatosis using non-invasive liver iron concentration measurement. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005;106:Abst.3596.
33. Castiella A, Alústiza JM, Artetxe J. Hereditary Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1263-4.

Declaración de conflicto de intereses.

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.