



RECOMANACIONS EN EL DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE L'HEMOCROMATOSI A CATALUNYA.

COMISSIÓ MIXTA SOCIETAT CATALANA D'HEMATOLOGIA I HEMOTERÀPIA / SOCIETAT CATALANOBALEAR DE TRANSFUSIÓ SANGUÍNA. DOCUMENT DE CONSENS

Autors (per ordre alfabètic del primer cognom):

Dr. Albert Altés. Cap de Servei d'hematologia. Hospital de Sant Joan de Déu Manresa. Professor agregat de medicina Uvic-UCC President SCHH. Vicepresident associació espanyola de pacients amb hemocromatosis.

Dr. David Beneitez. Responsable Unitat Eritropatologia, Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. ERN-EuroBloodNet membre center. Coordinador XUEC Malalties Hematològiques no Oncològiques. Coordinador CSUR Eritropatología Hereditaria.

Dra. Alba Bosch. Coordinadora Recerca Centres Banc de Sang i Teixits. Presidenta de la Societat Catalano-Balear de Transfusió Sanguínia (SCBTS). Vocal de la Sociedad Española de Transfusión y Terapia celular SETS

Dra. Laura Maglio. Hematóloga especialista del BST Mutua Terrassa y Fundación Althaia.

Dra. M. Àngels Ruiz. Cap de Servei Laboratori Clínic. Fundació Hospital de l'Esperit Sant Santa Coloma de Gramenet. Vicepresidenta 2n Asociación Española de Hemocromatosis. Membre de la Comissió de Medicina de Laboratori basada en la evidència SEQC.

Prof. Mayka Sánchez. Professor Titular Agregat Universitat Internacional de Catalunya (UIC) y Cap de grup d'investigació sènior: Iron metabolism: Regulation and Diseases. Vocal associació espanyola de pacients amb hemocromatosis. Vicepresidenta de la Federació European de Associacions de pacientes amb hemocromatosis (EFAPH)

Dra. Cristina Sanz. Consultor d'Hemoteràpia. Cap de Centre BST-Clínic

OBJECTIU D'AQUEST DOCUMENT

L'hemocromatosi és una malaltia que presenta trets molt diferenciats de la resta de malalties poc freqüents. Es tracta d'una patologia que podem preveure, i per la que disposem de tractaments senzills, econòmics i eficaços que a més reverteixen en el bé de la societat. Els coneixements dels que disposem avui en dia ens permetrien fer més del que estem fent, sense un sensible increment dels costos.

L'objectiu d'aquest document és determinar quines serien les estratègies òptimes en el diagnòstic i tractament d'aquesta malaltia en l'àmbit concret de Catalunya, per tal de maximitzar el nombre de persones diagnosticades, oferir els tractaments més eficaços, aprofitar la sang obtinguda en el tractament d'aquests pacients per a transfusió heteròloga, incrementar el nostre coneixement de la malaltia i no malbaratar recursos econòmics. Una comissió mixta d'experts, escollits per les societats catalana d'hematologia i catalanobaleare de transfusió ens hem reunit diverses vegades per discutir sobre aquest tema y confeccionar al final aquest document de consens. Volem ajudar els nostres governants a prendre les mesures més adients en aquest àmbit.

Aquest document no pretén ser una guia de tractament. Les recomanacions que fem al llarg del text es basen en la millor i més recent guia existent referent en aquesta temàtica¹. Si que detallem la bibliografia que dóna suport a les recomanacions que fem el grup d'experts i que sempre versen sobre com podem aplicar el coneixement que tenim de la malaltia en el maneig pràctic dels pacients en el cas concret de Catalunya.

INTRODUCCIÓ A L'HEMOCROMATOSI

L'hemocromatosi es caracteritza per una excessiva absorció del ferro a nivell intestinal, alhora que s'allibera de forma descontrolada des del sistema mononuclear fagocític. Com a conseqüència, s'incrementa sensiblement la quantitat de ferro circulant a la sang i es produeix una progressiva sobrecàrrega del ferro corporal. La seva causa, en més del 80% dels casos es deguda a la presència de la mutació Cys282Tyr en homozigosi en el gen HFE, una alteració genètica autosòmica recessiva que afecta a un de cada 1.000 catalans^{2,3}. Rarament, l'hemocromatosi pot estar causada per d'altres variants patogèniques en gens que codifiquen proteïnes clau en l'homeòstasi del ferro, algunes conegudes i d'altres no. No obstant això, el diagnòstic de l'hemocromatosi es basa en criteris fenotípics.

La penetrància amb afectació orgànica de l'hemocromatosi entre els homozigots C282Y es del 28% en els homes i del 1.2% en les dones, essent la presència de sobrecàrrega fèrrica molt més freqüent en els primers (82% vs 55%).

Al principi, els pacients presenten símptomes molt inespecífics com ara astènia o somnolència. Sol ser a partir dels 50 anys que la malaltia progressa a fibrosi / cirrosi hepàtica i hepatocarcinoma que es la causa principal de mort. També resulten manifestacions comunes la diabetis, osteoporosi i artropaties. En casos de sobrecàrrega fèrrica molt intensa es pot produir hipogonadisme, hipotiroïdisme i insuficiència cardíaca.

El diagnòstic es sospita en observar en l'analítica un índex de saturació de transferrina i ferritina elevats. En els casos lligats a la mutació C282Y es confirma mitjançant una prova genètica senzilla. En casos dubtosos la ressonància magnètica amb quantificació de la concentració de ferro hepàtic clarifica molts dubtes. Resulta imprescindible diferenciar aquesta patologia de l'abús d'alcohol, disfunció metabòlica lligada a fetge gras i anèmies amb sobrecàrrega fèrrica.

El tractament clàssic són les flebotomies terapèutiques, que normalitzen la supervivència en estadis precoces i milloren la fibrosi en casos de cirrosi incipient. Durant el tractament, a aquests pacients se'ls extrau una gran quantitat de litres de sang que, habitualment, és apte per a l'ús en transfusió i que paradoxalment avui en dia es llença.

DIAGNÒSTIC

Cribratge poblacional:

En general, no es recomana el cribratge de l'hemocromatosi a pesar que molts treballs demostren que es tracte d'una mesura cost - eficient. En tots els

documents consultats sempre s'ha considerat el cribratge de tota la població i mai d'un subgrup.

La comissió mixta debat aquest tema. Existeix consens que, d'efectuar-se un cribratge, aquest s'hauria de basar en l'índex de saturació de transferrina. La població a estudiar anualment serien els homes d'origen europeu (sempre que considerar aquesta etnicitat fos logísticament possible) a l'edat de 30 anys. A continuació exposem els motius d'aquesta recomanació.

La mutació C282Y del gen HFE afecta únicament individus d'origen europeu, i els danys orgànics causats per la malaltia es centren molt preferentment en els homes. Als 30 anys la pràctica totalitat dels homes homozigots C282Y presenten una saturació de transferrina superior al 50% i sobrecàrrega orgànica de ferro. Però a aquesta edat encara no presenten dany orgànic i, per tant, el tractament amb flebotomies resulta preventiu del dany per cúmul de ferro. Després de calcular el cost que suposaria el cribratge anual, el nombre de pacients que es diagnosticarien, la quantitat de pacients amb cirrosi hepàtica / hepatocarcinoma que es podrien evitar, el grup considera que el cribratge de l'hemocromatosi a Catalunya podria constituir una mesura raonable de prevenció eficaç d'aquesta malaltia. La comissió realitza una consulta al Comitè de Bioètica de Catalunya que el 27 d'Octubre de 2023 emet un dictamen en que considera que "una iniciativa prudent podria ser demanar la valoració de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) per tal que avalui l'evidència científica en relació amb aquesta proposta". (Annex 1). La comissió es dirigirà al departament adequat dels serveis públics de salut per valorar aquesta proposta.

Diagnòstic en el sistema de salut:

La sospita diagnòstica és actualment gairebé sempre casual. Es dona en persones que presenten elevació mantinguda de saturació de transferrina (> 50% en homes i > 45% en dones), més encara si presenten també elevació de la ferritina sèrica (> 300 µg/L en homes i > 200 µg/L en dones). També cal sospitar el diagnòstic en pacients que presenten elevada concentració de ferro a nivell hepàtic mesurada per biòpsia o RM. Així mateix són sospitosos de patir la malaltia els parents de primer grau de pacients diagnosticats d'hemocromatosi.

Per confirmar la malaltia cal demostrar la presència de la mutació C282Y del gen HFE en forma homozigota.

En persones que presenten nivells mantinguts de ferritina > 1.000 µg/L sense causa aparent i amb prova genètica per mutació C282Y negativa es necessari realitzar RM hepàtica amb quantificació de la concentració de ferro. Si la prova es confirmatòria de sobrecàrrega fèrrica (concentració de ferro hepàtic ≥ 100 µmol/g) caldrà completar estudis diagnòstics moleculars d'altres gens no HFE i tractar aquests pacients de forma idèntica als homozigots C282Y. En aquests pacients, l'origen genètic de l'hemocromatosi es demostra si presenten variants

genotípiques patogèniques associades a Hemocromatosis que són rares i que inclouen Hemocromatosis no-HFE o Hemocromatosis HFE rara, o si d'altres familiars de primer grau presenten sobrecàrrega fèrrica hepàtica similar. Les noves guies de classificació de l'hemocromatosis⁴ estableixen que les proves genètiques de Hemocromatosis rares s'han de fer en centres genètics especialitzats i amb experiència prèvia provada, per evitar interpretacions errònies de la classificació de variants genètiques trobades.

Determinació de variants genètiques rares: En algunes situacions caldrà sol·licitar la determinació de variants genètiques rares lligades a hemocromatosis. Entre els gens estudiats cal incloure HFE, HAMP, HJV, TFR2, TF, CP, BMP6, SCL40A1. Aquestes situacions son:

- Pacients joves, amb sospita d'hemocromatosis juvenil i absència de mutació C282Y
- Familiars de primer grau de pacients amb hemocromatosis rara i amb variants genètiques identificades
- Pacient C282Y negatiu, amb intensa sobrecàrrega fèrrica hepàtica confirmada i no explicable.

Cal considerar la possibilitat de practicar biòpsia hepàtica només a aquells pacients diagnosticats d'hemocromatosis i amb sospita de cirrosi hepàtica per presentar nivells de ferritina > 1.000 µg/L de forma mantinguda o elevació de transaminases. La biòpsia no està indicada en aquells pacients ja diagnosticats de cirrosi hepàtica. L'elastografia hepàtica no està prou estudiada en aquest context.

SEGUIMENT CLÍNIC

Avaluacions clíniques un cop fet el diagnòstic:

- Esquelètiques (dolor articular, artritis, valoració osteoporosi)
- Presència de diabetis mellitus, hipotiroidisme
- Disfunció erètil, pèrdua de la libido, amenorrea
- Presència d'arítmies o disfunció cardíaca (cal realitzar ECG i ecocardiografia)
- En casos de cardiopatia, en especial en persones joves, cal valorar la realització de RM cardíaca amb quantificació de la concentració de ferro al cor

Seguiment per hepatocarcinoma:

- En pacients amb fibrosi o cirrosi hepàtica diagnosticada cal un seguiment cada 6 mesos amb ecografia hepàtica i mesura de α fetoproteïna

TRACTAMENT

De primera línia:

Cal iniciar el tractament depletiu quan el nivell de ferritina es ≥ 300 $\mu\text{g/L}$ en els homes i ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ en les dones⁵.

En general, les guies assenyalen com a tractament standard de primera línia les flebotomies. No obstant això, deixen la possibilitat de tractar els pacients durant la fase de depleció fèrrica intensa amb eritroafèresi.

La comissió revisa ambdues opcions i conclou que l'eritroafèresi resulta un tractament cost efectiu comparat amb la flebotomia quan es tenen en compte la totalitat dels aspectes, com despeses de desplaçament o hores de feina perdudes^{6,7}. Per altre banda l'eritroafèresi és més còmode pel pacient donat que redueix a la meitat la quantitat de procediments. Donades aquestes evidències considerem que l'eritroafèresi constitueix el tractament d'elecció durant la fase de depleció, sempre que tècnicament sigui possible. Les flebotomies només es practicarien durant la fase d'inducció en cas de no poder realitzar eritroafèresi per qualsevol motiu. En qualsevol cas, la ferritina objectiu seria de 50 - 100 $\mu\text{g/L}$.

Durant la fase de manteniment, les flebotomies sempre serien el tractament adequat. Es practicarien 2 a 3 cops a l'any i la diana terapèutica seria un nivell de ferritina sèrica entre 50 i 100 $\mu\text{g/L}$

Tractament alternatiu:

En alguns pacients no es poden realitzar ni flebotomies ni eritroafèresi, per no disposar d'accessos venosos o per intolerància al tractament. En aquesta situació l'ús del quelant oral Deferasirox en ús compassiu és una opció. Caldria consensuar com usar aquest producte en aquesta situació fora de fitxa tècnica.

Dieta:

- Evitar aliments suplementats amb ferro
- Evitar vitamina C
- Limitar l'alcohol durant la fase de depleció. Evitar definitivament en cassos de fibrosi o cirrosi hepàtica
- Evitar menjar marisc cru durant la fase de depleció

Tractament durant l'embaràs:

- Cal deturar les flebotomies o eritroafèresi durant l'embaràs
- En el cas que la pacient presenti fibrosi o cirrosi hepàtica, preval aquesta condició sobre l'hemocromatosi. Caldrà prendre les mesures adequades per la funció hepàtica de la pacient. Es prescindirà igualment de realitzar flebotomies.

APROFITAMENT PER TRANSFUSIÓ DE LA SANG OBTINGUDA PER FLEBOTOMIA / ERITROAFÈRESI

Durant molts anys s'ha limitat total o parcialment l'ús de la sang obtinguda en el tractament de persones amb hemocromatosi per a transfusió heteròloga. Els motius que s'han al·legat per aquesta limitació han estat:

- Altruisme: S'ha defensat que la donació de sang per transfusió ha de ser un acte basat en l'altruisme. En aquest sentit, el "comité científico de seguridad transfusional" del "Ministerio de Sanidad" d'Espanya, en dictamen de data 18/10/2006, defensa a seva plana web⁸ "Si se trata de personas que hubieran donado con anterioridad al diagnóstico de hemocromatosis, no existirían dudas sobre su altruismo. Si acude a donar por prescripción médica y como terapéutica de su enfermedad, no parece posible la consideración de dicha donación como altruista." Per altre banda, el Comitè de Bioètica de Catalunya en resolució de data 17/10/2023 considera que (veure annex 2) "la persona amb hemocromatosi sotmesa a flebotomies periòdiques produeix una sang que, o es perd, o beneficia a altres mitjançant la donació. Per tant, si consent lliurement donar aquesta sang, creiem que es garanteix voluntarietat, llibertat i absència de conflicte d'interès, és a dir, l'esperit dels principis de la donació al nostre entorn, sintonitzant perfectament autonomia, beneficència i justícia". Segons aquest organisme no existiria dons cap conflicte d'altruisme de les persones amb hemocromatosi i que volen donar la seva sang tan si ja eren donants previ al diagnòstic com si ho volen ser amb posterioritat al mateix. A la vista d'aquesta resolució ens resulta evident que cal considerar la donació d'una persona amb hemocromatosi tan altruista com la de qualsevol altre donant. S'ha sol·licitat per part d'aquest comitè al "comité científico de seguridad transfusional del Ministerio de Sanidad d'Espanya" via "Sociedad Española de Transfusión" que reconsideri el seu posicionament en aquest punt. Tenim coneixement que la Junta Directiva de la SETS es mostra disposada a admetre aquest fet.
- Durant la fase de depleció fèrrica, el nombre de donacions és superior al permès per la llei: Tal com explica el dictamen del "comité científico de Seguridad transfusional" ja referit en el punt anterior, en el cas de les persones amb hemocromatosi que aconsegueixen els criteris de selecció de donants seria lícit superar aquest límit. "El Real Decreto 1088/2005 señala que en circunstancias excepcionales, el médico responsable

pueda autorizar donaciones de sangre que no cumplen los criterios establecidos en el Anexo II. En su apartado a): “Criterios de selección de donantes”, punto 7, se establece el intervalo mínimo entre donaciones y el número de las mismas, cuyo objetivo es reducir las posibles pérdidas de hierro y proteger a los donantes de los efectos nocivos de la ferropenia. En caso de los donantes con hemocromatosis no existiría inconveniente (riesgo de ferropenia) para su autorización, siempre y cuando se cumplan los demás criterios de selección. Sin embargo, si el candidato no los cubriera en su totalidad, deberá ser excluido (temporal o permanente según la causa).”

Recentment s’ha publicat la regulació a la quedarà sotmesa la donació de sang a nivell de la Unió Europea⁹ quan els països membres elaborin les necessàries lleis d’harmonització amb l’any 2027 com a data límit. En el document es limiten el nombre de donacions a 6 anuals en homes i 4 en dones sense excepcions. Aquest fet pot limitar encara més el nombre de donacions de persones amb hemocromatosi aprofitables per transfusió heteròloga. Per altre banda no es s’afegeix cap impediment específic relatiu a les persones amb hemocromatosi.

La comissió considera que, en el cas de persones diagnosticades d’hemocromatosi, la sang obtinguda en el seu tractament sempre es apta per a transfusió sempre que el donant aconsegueixi la resta de requisits exigits. Per tant caldria aprofitar tota la sang que es pugui i que permeti la legislació vigent.

- També s’ha plantejat que la sang procedent de persones amb hemocromatosi pogués ser perillosa pel seu alt contingut amb ferro. A aquest respecte els membres de la comissió hem conclòs que la quantitat de ferro lligada a transferrina en persones amb o sense hemocromatosi és ínfima i no afecta significativament al contingut global de ferro de la sang i que, per altre banda, la ferritina elevada dels pacients amb hemocromatosi no suposa un risc donat que la ferritina sèrica circulant no transporta ferro. En l’annex 3 expliquem més detalladament aquestes conclusions.

Eliminades aquestes objeccions els membres de la comissió conclouen que no resultaria ètic malbaratar un recurs tan preuat com la sang i que, per tant, caldria aprofitar-la sempre que la persona amb hemocromatosi aconsegueixi la resta de requisits exigibles com a donant. En aquests cassos les flebotomies / eritroafèresis s’haurien de realitzar en un Banc de Sang.

CIRCUIT DE DIAGNÒSTIC-TRACTAMENT DE L'HEMOCROMATOSI A CATALUNYA

L'hemocromatosi es una malaltia poc freqüent. La inevitable dispersió dels pacients complica molt el seu estudi. Per altre banda, l'experiència dels professionals en aquesta mena de pacients es molt reduïda. Aquests fets aconsellen que els pacients s'estudiïn en unitats especialitzades i centralitzades amb protocols i base de dades compartits. Resulta a més imprescindible que aquestes unitats mantinguin una relació estreta amb un banc de sang per tal d'aprofitar la sang generada ens els procediments terapèutics d'aquests pacients. Es feina de l'administració sanitària decidir quants i quins centres serien referents.

Mentre redactem aquest document ens informen que el CatSalut ha decidit el nomenament de dos centres de referència a Catalunya en el cas de l'hemocromatosi (a banda d'altres patologies hematològiques no neoplàsiques). Aquests centres seran l'Hospital Clínic de Barcelona i l'Hospital de la Vall d'Hebró. Resultarà imprescindible que aquests centres ajudin a crear l'organització òptima per al diagnòstic i tractament de l'hemocromatosi i que de forma general seguiria l'organització que descrivim a continuació.

Els pacients s'identificarien en una primera fase com a pacients afectes d'hemocromatosi, ja sigui perquè s'han diagnosticat en un cribratge, o pel metge de família o per un especialista, seguint els criteris diagnòstics prèviament descrits:

- Pacient homozigot C282Y i sobrecàrrega bioquímica de ferro
- Pacient amb sobrecàrrega fèrrica comprovada per RM o biòpsia (concentració hepàtica de ferro $\geq 100 \mu\text{mol/g}$), tot i no ser homozigot C282Y (pacient amb hemocromatosi genèticament no definida)

Un cop demostrat el diagnòstic, els pacients seran referits a un centre especialitzat on es procedirà a:

- Realitzar el cribratge de malalties associades a la hemocromatosi i decidir si calen estudis per d'altres especialistes
- Decidir si calen proves genètiques especialitzades
- Decidir si cal fer un estudi familiar
- Decidir si el pacient compleix els requisits propis d'un donant de sang o no.

Aquells pacients aptes com a donants es seguirien conjuntament entre el metge de referència i el Banc de Sang per tant de ser tractats amb eritroafèresi / flebotomies mirant, sempre que això sigui possible, d'aprofitar l'hemocomponent obtingut per transfusió. Serà el metge de referència qui

realitzi les analítiques pertinents per tal de guiar al metge del Banc de Sang en la seva acció terapèutica. Un cop el pacient obtingui el nivell objectiu de ferritina seguirà sota seguiment del metge de referència i realitzarà 2-3 flebotomies anuals com a manteniment al Banc de Sang.

Aquells pacients no aptes com a donants es seguiran exclusivament pel metge de referència i es tractaran amb flebotomies. La seva sang no es podrà aprofitar. Aquest metge guiarà el pacient tant en la fase depletiva com en la de manteniment.

ANNEX 1

L'hemocromatosi lligada al gen HFE és una patologia present en l'ètnia caucàsica i no en d'altres ètnies¹⁰. Per tant, el cribratge s'hauria de limitar a aquesta ètnia. La resta de integrants del grup hi està d'acord.

Estudis de seguiment de cohorts de pacients homozigots C282Y mostren penetràncies molt diferents entre homes i dones.

ALTERACIÓ ANALÍTICA/CLÍNICA	HOMES	DONES
Nivell de ferritina > 1.000 ¹⁰	50%	10%
Afectació orgànica present ¹¹	30%	1%
Probabilitat de patir hepatocarcinoma ¹²	X 10 resta població	No significatiu

En un estudi publicat a N Engl J Med que estudiava una gran cohort de homes i dones homozigots C282Y¹¹, de 74 homes homozigots 21 (28.4%) tenien afectació orgànica de qualsevol mena, 12 (16.2%) patien fibrosi o cirrosi hepàtica i 2 (2.7%) patien hepatocarcinoma. De les 84 dones homozigotes només una patia afectació orgànica (1.2%) i cap fibrosi, cirrosi o hepatocarcinoma.

Aquestes dades fan aconsellable restringir el cribratge a homes.

L'edat ideal de cribratge estaria entre els 20 i els 30 anys¹. El grup decideix que l'edat de **30 anys** és la millor. A aquesta edat els paràmetres del metabolisme fèrric ja estan alterats. En canvi la probabilitat que el pacient ja pateixi cirrosi o hepatocarcinoma secundari a sobrecàrrega fèrrica és molt baixa i, per tant, el tractament instaurat a aquesta edat evita les complicacions greus de la malaltia.

En general, la bibliografia reconeix que l'índex de saturació de transferrina seria la eina de cribratge més adient¹⁰. El cost d'aquesta prova es de aproximadament 2.75 euros. El punt de tall d'aquest índex varia entre 45% i 50% segons els estudis. Com centràriem el cribratge en homes el fixaríem en 50%^{11,13-14}.

La prova de l'índex de saturació de transferrina amb punt de tall del 50% detectaria aproximadament el 84% dels homes homozigots C282Y. S'estima que el 5% de la població seria positiu¹⁴

La sensibilitat i especificitat d'aquesta prova es del 94% i 96% respectivament⁵. El valor predictiu positiu assumint una prevalença dels homozigots del 1/1000 en la població catalana^{2,3} seria del 2.3%. Això vol dir que de cada 100 homes caucàsics amb índex positiu el 2.3 serien homozigots C282Y. El VPN seria del 99.99%, es a dir, de cada 100 homes caucàsics amb prova negativa només el 0.001% seria homozigot C282Y.

Considerem que en cas de realitzar cribratge de l'hemocromatosi hereditària a Catalunya caldria estudiar cada any els homes caucàsics que compleixin 30 anys. Això representarien unes 25.000 persones l'any. El cost de implementar el índex de saturació de transferrina a aquesta població seria de aproximadament 68.000 euros anuals. Aproximadament es detectarien 23 persones homozigotes (i algunes més amb els estudis familiars). Una tercera part d'ells evitarien patir afectació orgànica, entre 3 i 4 evitarien la fibrosi o cirrosi hepàtica. Cada dos anys evitaríem que un pacient patís hepatocarcinoma.

Annex 2. Resolució del Comitè de Bioètica de Catalunya de data 17/10/2023



Benvolgut Dr. Altès:

Primer de tot gràcies per la seva consulta, que demostra la vostra motivació per posar remei a una malaltia que, ara per ara, es diagnostica en fases irreversibles del procés fisiopatològic.

El Comitè de Bioètica de Catalunya, a la 127 reunió plenària del dia 4 d'octubre de 2023 va acordar fer les següents consideracions a les qüestions plantejades pel grup de treball sobre l'hemocromatosi, endegat per les societats catalana d'hematologia i hemoteràpia i catalano-balear de transfusió sanguínia:

1ª qüestió: És correcte no fer cribratge poblacional d'aquesta malaltia?

- Valoració ètica de l'actual estratègia de no fer cribratge de la malaltia perquè no resulta clarament cost-eficaç, deixant a la sort dels pacients d'aquesta patologia i les seves famílies el diagnòstic de la malaltia i el seu futur.

Aquet Comitè entén perfectament la motivació dels professionals i afectats que proposen un cribratge poblacional, donat que els símptomes sempre expressen malaltia en estadis irreversibles. S'ha de dir també que això, malauradament, no és exclusiu de l'hemocromatosi. Ara bé, en el cas de l'hemocromatosi, s'afegeix la possibilitat de modificar la història natural de la malaltia amb flebotomies periòdiques.

Però aquests 2 arguments podrien no ser encara suficients per justificar la realització de cribratges poblacionals en població sana, especialment si els mètodes proposats (PCR per detectar trastorns genètic més prevalent en aquesta malaltia) no tenen un valor predictiu positiu elevat (comenteu al vostre escrit que només 1 de cada 10 persones portadores de l'anomalia genètica presentaran símptomes rellevants de la malaltia, és a dir, que 9 de cada 10 no passaran mai de ser portadors d'una mera anomalia biomèdica).

Ja hem aclarit per correu electrònic que el que plantejaríeu, en cas d'engegar-se un cribratge poblacional, no seria fer flebotomies a tothom que tingui un test genètic positiu, sinó precisar la seva sobrecàrrega fèrrica i altres variables que justifiquessin l'esmentat tractament.

També comenteu que hi ha dades recents que donarien suport al cost-efectivitat d'un hipotètic cribratge poblacional. No hem tingut accés a aquestes dades i les revisions més recents que hem pogut consultar proposen grans restriccions en les indicacions de test genètic "de cribratge".¹

Per exemple, les guies de pràctica clínica de l'EASL (European Association for the Study of the Liver)², restringeixen la realització del test genètic en persones asimptomàtiques a adults amb antecedents familiars de primer grau d'hemocromatosis, però no de manera proactiva sinó després d'obtenir el seu consentiment informat individual, una vegada rebut el corresponent assessorament genètic pre-test, que ha d'incidir especialment en la baixa penetrància.

La reflexió sobre la potencial maleficència dels programes de cribratge preventiu en població sana és un tema recurrentment debatut en la literatura bioètica i de salut pública. Existeixen diversos cribratges poblacionals consolidats d'altres malalties, però no pocs han generat controvèrsies sobre la seva pertinència, considerant els riscos de sobrediagnòstic i iatrogènia potencial que comporten. La tendència actual és a proposar-los a segments de població més seleccionats en funció de criteris de risc més personalitzats.

Segurament si hi hagués un biomarcador (o un conjunt d'ells) que ens informés, amb molta probabilitat, de que la persona té una hemocromatosis que serà simptomàtica i greu, essent el pronòstic modificable amb flebotomies, sí que estaria justificat el seu cribratge poblacional, però sí el resultat dels test genètics no ens diu això ara per ara, és més discutible.

Per tant, recomanem una reflexió pausada abans de posar en marxa qualsevol iniciativa poblacional de cribratge d'una malaltia tractable, però que es faria amb

¹ Murphree CR et al. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis *Vox Sanguinis* (2020) 115, 255–262

² European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology* 2022 vol. 77 j 479–502

test d'un valor predictiu positiu baix, considerant la repercussió per les persones que mai no presentarien símptomes però que podrien ser inadequadament "etiquetades" com a malalts. Una iniciativa prudent podria ser demanar la valoració de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) per tal que avalui l'evidència científica en relació amb aquesta proposta, i posteriorment, utilitzar sempre criteris de Salut Pública quan plantegem una intervenció proactiva sobre un nombre elevat de persones sanes. De fet, seria l'Agència de Salut Pública de Catalunya qui hauria de donar el vistiplau final en cas que es considerés adequada la iniciativa.

Resumint, en relació al cribratge poblacional proposat, i entenent la motivació de tractar la malaltia abans que el dany hepàtic (i d'altres òrgans) sigui irreversible, considerem que si tenim en compte la prevalença, i la baixa penetrància clínica de la mutació (comenteu que 9/10 persones amb l'estudi genètic positiu no desenvoluparan malaltia simptomàtica), una hipotètica iniciativa de cribratge poblacional hauria de ser estudiada amb molta cura i amb criteris de Salut Pública per part de l'AQuAS (amb la participació d'experts en aquesta matèria), sense oblidar mai que podem generar angoixa, incertesa, intervencions innecessàries i iatrogènia en 9 persones per beneficiar-ne 1.

Segona qüestió: l'"altruisme" de les donacions

- Valoració de si la donació de sang d'una persona amb hemocromatosi a través del tractament amb flebotomia es pot valorar com un acte altruista o no.

Aplicant a aquest àmbit una interpretació rigorosa del concepte d'altruisme (disposició a procurar el bé de l'altre de manera desinteressada, fins i tot a costa del bé propi) moltes de les donacions actualment acceptades procedents de donants vius (p.e. la donació de viú de pares a fills) podrien ser, des d'aquest punt de vista, qüestionades doncs sempre hi pot haver un interès.

Per tant, considerem que una persona que abans de ser diagnosticada no fos donant de sang, per diferents raons, entre elles, per exemple, la por a les punxades, sí que pot tenir un desig voluntari, lliure i solidari de donar la seva sang quan la flebotomia la té indicada per la seva patologia. El fet que la flebotomia sigui necessària pel seu tractament no deslegitima que la sang



obtinguda pugui ser objecte de donació i aprofitament per altres persones necessitades, ni li fa perdre la seva condició altruista. La decisió de donar és posterior al tractament rebut.

El REIAL DECRET 1088/2005, de 16 de setembre, pel qual s'estableixen els requisits tècnics i les condicions mínimes de l'hemodonació i dels centres i serveis de transfusió. («BOE» 225, de 20-9-2005.) fa una interpretació àmplia, no restrictiva del concepte d'altruisme": *"A aquests efectes, es defineix la donació voluntària i altruista com aquella en la qual la persona dona sang, plasma o components cel·lulars per la seva pròpia voluntat i no rep cap pagament per això, ja sigui en efectiu o en alguna espècie que pugui ser considerada substitut dels diners. Petits presents com a reconeixement o el reemborsament dels costos directes del desplaçament són compatibles amb una donació voluntària."*

Bàsicament, parla d'un acte voluntari i no remunerat. Per tant, el que s'hauria de garantir és que aquesta donació és una decisió lliure i informada, sense cap més guany que la satisfacció d'ajudar a d'altres persones, independentment de que la sang obtinguda i objecte de donació ho sigui per raó terapèutica. Per tant, no veiem problemes ètics, ans al contrari, en aprofitar el producte d'un procediment terapèutic per beneficiar a tercers.

Resumint, podríem dir que la persona amb hemocromatosi sotmesa a flebotomies periòdiques produeix una sang que, o es perd, o beneficia a altres mitjançant la donació. Per tant, si consent lliurement donar aquesta sang, creiem que es garanteix voluntarietat, llibertat i absència de conflicte d'interès, és a dir, l'esperit dels principis de la donació al nostre entorn, sintonitzant perfectament autonomia, beneficència i justícia.

Tercera qüestió: la freqüència de donació "permesa" per la normativa.

- Valorar si el contingut de la llei espanyola de transfusió limita realment des d'un punt de vista legal el dret a donar sang de les persones amb hemocromatosi i, de ser així, quina valoració ètica es fa d'aquest fet. Sobre aquesta qüestió cal tenir en compte que el protocol de tractament que ara estem dissenyant garantirà que tots els pacients sota tractament gaudeixin d'un control exhaustiu, i que per tant cap pacient pateixi el risc de ser "excessivament" tractat.

Considerant, com assegureu a la vostra consulta, que aquestes persones estan "protegides" de la ferropènia pel seu propi trastorn fisiopatològic, si hi ha constància fefaent de que "donen" lliurament el producte de la seva flebotomia (entenem que ben indicada), no veiem problema en matisar la interpretació de la normativa vigent, la qual vol garantir el principi de no maleficència de cara als donants, per evitar que un excessiu entusiasme solidari els perjudiqui.

Però, repetim, aquest no seria el cas dels pacients amb hemocromatosi. No faran anèmia ferropènica secundària a donacions massa freqüents si les flebotomies estan ben controlades i indicades. La seva pròpia malaltia els protegeix de la ferropènia.

Considerem que l'annex II punt 7 del RD dona marge interpretatiu quan diu: 7. L'interval mínim entre dues extraccions consecutives de sang total, llevat de circumstàncies excepcionals, no pot ser inferior a dos mesos. El nombre màxim d'extraccions anuals no pot superar el nombre de quatre per als homes i de tres per a les dones".

De fet, ja comenteu que el propi Comitè Científic de Seguretat Transfusional dona suport a aquesta "excepció" científicament fonamentada.

Resumint, considerem que una major freqüència de donació en el cas de les persones tractades amb flebotomies per hemocromatosi no només no representa un risc afegit per a elles –garantim la no maleficència–, sinó que a més és la conseqüència d'una mesura terapèutica necessària per a ells i per tant beneficiant. El seu encaix com a excepció a la norma general expressada en el RD 1088/2005 considerem que és clar.

**Josep Maria
Busquets Font**
- DNI
40557499N
(TCAT)

Signat digitalment
per Josep Maria
Busquets Font - DNI
40557499N (TCAT)
Data: 2023.10.17
09:57:11 +02'00'

Secretari del CBC

Annex 3: Contingut en ferro de la sang de les persones amb hemocromatosi comparat amb la de les persones sense hemocromatosi

Una de les raons per les que la donació de sang de persones amb hemocromatosi causa reticència entre els professionals de la transfusió és la seva possible toxicitat secundària al seu alt contingut en ferro, comparat amb sang de persones sense hemocromatosi. En aquest sentit hem revisat aquest tema.

El ferro contingut a la sang prové dels hematies per una banda i del plasma per l'altre. No existeixen diferències significatives entre el ferro contingut en els hematies d'una persona qualsevol i d'una persona amb hemocromatosi, donat que aquest depèn de la concentració d'hemoglobina i aquesta no varia significativament en l'hemocromatosi. En quant el ferro plasmàtic, podríem suposar diferències en quant la siderèmia per una banda i la concentració de ferritina sèrica per l'altre. Però revisant el tema en detall, la ferritina sèrica és bàsicament L-ferritina en una conformació similar a la apoferritina i, per tant, el seu contingut en ferro és negligible ^{15,16}. Les diferències doncs es centren en la siderèmia.

En una donació de sang s'extreuen aproximadament 500 ml. D'aquests aproximadament 45% (225 ml) corresponen a hematies i la resta (275 ml) a plasma. El valor de la siderèmia normal oscil·la entre 33 i 200 microgr/dl de plasma. Considerem que un donant qualsevol tingui una siderèmia mínima de 33 microgr/dl i un d'hemocromatòsic el doble de la siderèmia màxima, per exemple 400 microgr/dl.

En la persona lliure d'hemocromatosi la quantitat de ferro en els 275 ml de plasma contingut en la sang donada serà de : $(275/100)\text{dl} \times 33 \text{ microgr/dl} = 90,75 \text{ microgr} = \mathbf{0.09075 \text{ mg.}}$

En el cas del donant amb hemocromatosi aquesta quantitat serà de: $(275/100)\text{dl} \times 400 \text{ microgr/dl} = 1100 \text{ microgr} = \mathbf{1.1 \text{ mg.}}$

PER TANT, LA DIFERÈNCIA EN FERRO DE LES DUES DONACIONS ÉS 1.1 – 0.09075 = 1.00925 mg. ARRODONINT 1 MG.

Si per altre banda calculem quina és la quantitat de ferro continguda en la donació de dos donants, un amb una concentració de Hb de 13 gr/dl i un altre

de 18 gr/dl (tenint en compte que la quantitat de ferro continguda en un gram de Hb es de 3.4 mg)

$$\text{Hb } 13 \text{ gr/dl} \times 5\text{dl} \times 3.4 \text{ mg/g} = 221 \text{ mg}$$

$$\text{Hb } 18 \text{ gr/dl} \times 5\text{dl} \times 3.4 \text{ mg/g} = 306 \text{ mg}$$

DIFERÈNCIA 81 mg.

Queda provat que el ferro contingut en una donació de sang depèn de forma pràcticament exclusiva de la **concentració d'hemoglobina** del donant, i no pas de la seva siderèmia o condició d'hemocromatosi.

Es podria al·legar la possibilitat que la pròpia ferritina proteïna pugui constituir en si mateixa un element tòxic independentment que transporti ferro o no. Es discuteix la qüestió en grup i s'extreuen dues conclusions. La primera que no existeix cap constància d'una suposada toxicitat de la ferritina sèrica. L'altre que existeixen d'altres causes d'hiperferritinèmia diferents a l'hemocromatosi i cap d'elles és tinguda en compte com a excloent en la donació de sang. De fet, als donants de sang no se'ls mesura la ferritina perquè no es considera que sigui una substància a tenir en compte en una donació de sang.

Bibliografia:

- 1.- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022 Aug;77(2):479-502. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.033. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35662478.
- 2.- Altes A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig T, Maya AJ, Castell C, Amate JM, Saz Z, Baiget M. Prevalence of the C282Y, H63D, and S65C mutations of the HFE gene in 1,146 newborns from a region of Northern Spain. Genet Test. 2004 Winter;8(4):407-10. doi: 10.1089/gte.2004.8.407. PMID: 15684872.
- 3.- Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C, Oliva R. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. J Hepatol. 2003 Jun;38(6):745-50. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00123-5. PMID: 12763366.
- 4.- Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood. 2022 May 19;139(20):3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338. PMID: 34601591.
- 5.- Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Lainé F, Perrin M, Jouanolle AM, Guyader D, Moirand R, Viel JF, Deugnier Y. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2015 Mar;62(3):682-9. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.025. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25450707.
- 6.- Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA, van Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, Bos LP, Rombout F, van den Braak R, de Leeuw PW, Koek GH. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. Transfusion. 2012 Mar;52(3):470-7. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03292.x. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21848963.
- 7.- Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. Br J Haematol. 2016 Dec;175(5):759-770. doi: 10.1111/bjh.14376. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27723100.

- 8.-
<https://www.sanidad.gob.es/en/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/hemocromatosis.pdf>
- 9.- Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. European committee on blood transfusion. EDQM 21st Edition 2023
- 10.- Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. N Engl J Med. 2022 Dec 8;387(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMra2119758. PMID: 36477033.
- 11.- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, Bahlo M, Nisselle AE, Vulpe CD, Anderson GJ, Southey MC, Giles GG, English DR, Hopper JL, Olynyk JK, Powell LW, Gertig DM. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):221-30. doi: 10.1056/NEJMoa073286. PMID: 18199861.
- 12.- Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, Kuo CL, Shearman JD, Adams PC, Melzer D. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy. JAMA. 2020 Nov 24;324(20):2048-2057. doi: 10.1001/jama.2020.21566. PMID: 33231665; PMCID: PMC7686863.
- 13.- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):718-24. doi: 10.1056/NEJM199909023411002. PMID: 10471457.
- 14.- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, Acton RT, Harris EL, Gordeuk VR, Leidecker-Foster C, Speechley M, Snively BM, Holup JL, Thomson E, Sholinsky P; Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med. 2005 Apr 28;352(17):1769-78. doi: 10.1056/NEJMoa041534. PMID: 15858186.
- 15.- Zuyderhoudt FM, Linthorst C, Hengeveld P. On the iron content of human serum ferritin, especially in acute viral hepatitis and iron overload. Clin Chim Acta. 1978 Nov 15;90(1):93-9. doi: 10.1016/0009-8981(78)90089-x. PMID: 719893.
- 16.- Arosio P, Yokota M, Drysdale JW. Characterization of serum ferritin in iron overload: possible identity to natural apoferritin. Br J Haematol.

1977 Jun;36(2):199-207. doi: 10.1111/j.1365-2141.1977.tb00640.x.
PMID: 871433.