

# Avances en hemocromatosis hereditaria

*Dra. Nardi, Graciela,  
Dra. Cadiz, Claudia,  
Dr. Lachman J.,  
Dra. Cornelio, Cecilia.*

---

Unidad de Gastroenterología  
Hospital Pirovano  
Mouroe 3555  
(1430) Buenos Aires  
*Argentina*

## SUMMARY

Hereditary hemochromatosis (HH) is a genetic disease with a recessive autosomic pattern, in which inadequate iron (Fe) absorption is made by the intestinal cell. As consequence of that process, takes place a progressive accumulation of metal in different organs, predominantly in the liver. This leads to an alteration of liver structure and function: cirrhosis and hepatocarcinoma (1).

The gene implied in this pathology was identified (HFE) in 1996. This codes a similar molecule to the mayor histocompatibility complex type 1 (MHC-T1 like) that can modulate the transport of FE binding the transferrin receptor. This progress allows a deep understanding of the molecular and cellular biology of the homeostasis of the Fe and its alterations in the HH.

The diagnosis of disease by means of a genetic test let to carry out a familiar screening and to detect asymptomatic carriers. This makes possible to begin the appropriate treatment at early stages of the disease in order to avoid its consequences and offering a better quality of life to these patients.

**Index:** Hereditary hemochromatosis. Metabolic liver diseases. Iron overload disorders.

## INTRODUCCIÓN

El reciente descubrimiento del gen de la hemocromatosis hereditaria (HH) denominado HFE ha provisto de un test genético para el diagnóstico de esta enfermedad y ha cambiado el manejo clínico de la misma.

La HH es un desorden autosómico recesivo del metabolismo del Fe. Está asociada a una mutación homocigota en el HFE. Este gen, que se identificó en 1996, codifica una molécula similar al complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (MHC-T1 like) que puede modular el transporte celular del Fe por unión con el receptor de transferrina.

Esto conduce a una mayor absorción de este metal y su progresivo depósito en las células del parénquima hepático, páncreas, corazón y gónadas con el subsiguiente deterioro de su estructura y función (1).

Se han identificado dos mutaciones en el HFE:

- de tirosina a cisteína en el aminoácido 282 (C282Y)
- de aspartato a histidina en el aminoácido 63 (H63D)

La mutación homocigota C282Y+/+ se encuentra en el 85% de los pacientes con cuadro clínico de HH del norte de Europa y de sus descendientes; el H63D+/+ se encuentra en el 15 al 20%.

Ha sido publicado recientemente un trabajo que se realizó en Noruega donde se llevó a cabo el screening en 65.238 personas tomadas al azar, mayores de 20 años de edad. Se efectuó % saturación de transferrina en dos muestras y ferritina, si ambas determinaciones estaban alteradas se realizaba el test genético. La prevalencia de la mutación C282Y fue de aproximadamente 0,41% en mujeres y 0,68% en hombres (5). La prevalencia del C282Y+/+ en el sur de Europa y América es del 60 al 70%.

La razón de la variabilidad geográfica en lo que respecta a la prevalencia de la mutación C282Y+/+ en los pacientes con HH, es poco clara, pero su conocimiento es importante para establecer el valor diagnóstico de un test genético. Hay pacientes que tienen el cuadro genético pero no desarrollan la enfermedad, así como se han descrito otras formas de HH no relacionadas al HFE (3). La mutación H63D se considera una mutación menor y es incierta su relevancia clínica.

Por lo dicho la HH se presenta como:

- asociada al HFE
- no asociada al HFE

Según un trabajo realizado en Italia, se estudiaron tres generaciones con cuadro clínico de HH sin patrón genético, lo que induce a pensar que hay otras formas familiares de sobrecarga de Fe (4).

### FISIOPATOLOGÍA DEL HFE

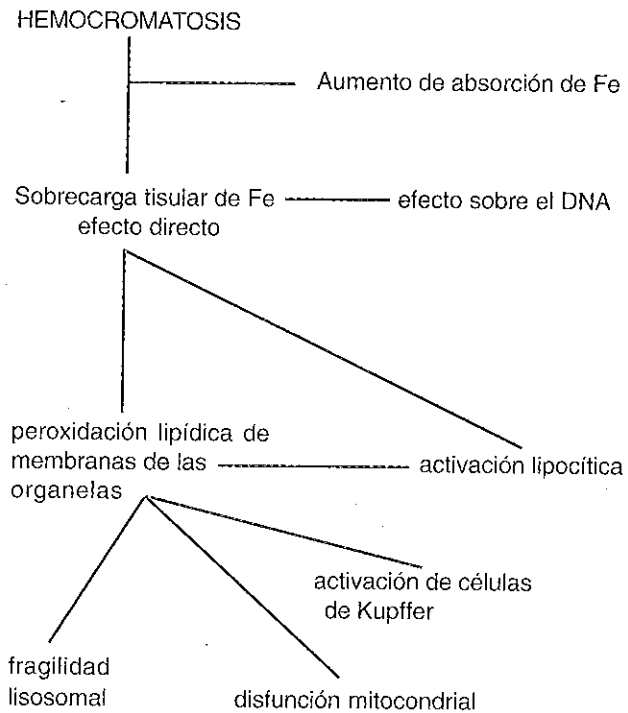
La proteína codificada por el HFE se encontró en la célula críptica duodenal asociada a una beta 2 microglobulina y al receptor de transferrina. La hipótesis propone que ésta molécula facilita al receptor dependiente, la captación de hierro dentro de la célula de la cripta.

Las moléculas codificadas por el gen mutante le hacen perder esta habilidad al receptor, llevando a la célula duodenal a un déficit "relativo" de Fe. Esto conduce a la sobreexpresión de una proteína llamada transportadora metal divalente (DMT-1) que es la responsable de la absorción aumentada de Fe en las vellosidades del delgado. Esta sucesión de hechos se reproduce en el modelo animal así como en humanos con HH (6).

### MECANISMO DE TOXICIDAD DEL HIERRO

En la hemocromatosis hereditaria, el hígado es el mayor receptor del exceso de Fe, y luego de varios años de alta concentración en los tejidos se desarrolla fibrosis y cirrosis.

**Cuadro 1: (Zakin, Boyer: Hepatology, Third edition Vol 2.)**



### SITUACIONES CLÍNICAS EN HH

- 1-Predisposición genética sin enfermedad
- 2-Sobrecarga de hierro sin síntomas
- 3-Sobrecarga de hierro con síntomas precoces ( letargia, artralgias )
- 4-Sobrecarga de hierro con daño orgánico

**Cuadro 2 (6): Síndrome de sobrecarga de hierro**

1. **Hemocromatosis Hereditaria**
  - C282Y+/+
  - HFE relacionada C282Y/H63D
  - otras mutaciones

HFE no relacionada

2. **Hemocromatosis Adquirida**

eritropoyesis ineficaz  
 enfermedad hepática alcohólica  
 hepatitis virales crónicas B y C  
 porfiria cutánea tarda  
 shunt portocava

postransfusional  
terapia férrica  
asociada a hemodiálisis prolongada

### DIAGNÓSTICO

1) **CLÍNICO:** debe sospecharse tanto en hombres como en mujeres adultos, cuando presentan astenia, y/o artralgias, y/o aminotransferasas elevadas, generalmente menos de tres veces su valor normal. Cuando el paciente se presenta con "cirrosis bronceada" y diabetes, probablemente asociada a insuficiencia gonadal ó falla cardíaca, estamos frente a un paciente con daño orgánico irreversible (7).

2) **LABORATORIO:** Saturación de transferrina: este es considerado el parámetro que mejor refleja la anomalía metabólica y el más indicado para screening (1) (5). Disminuye en procesos inflamatorios y aumenta en la hepatonecrosis.

Hierro sérico: presenta ritmo circadiano, por lo tanto sus niveles son mayores por la mañana.

Ferritina sérica: no presenta variaciones diurnas; sus niveles son generalmente más altos en hombres que en mujeres. Cuando está elevada suele tener una relación lineal con el hierro corporal total. Puede estar elevada en sobrecarga secundaria y en procesos inflamatorios agudos. Se debe recordar que una ferritina normal no descarta la presencia de HH (1).

**Cuadro 3: (Zakin, Boyer. Hepatology. Third edition)**

	NORMAL	ASINTOMÁTICO	SINTOMÁTICO
Fe (ug/dl)	60-180	150-280	180-300
Transferrina (mg/dl)	220-410	200-280	200-300
Saturación de Transferrina(%)	20-45	45-100	80-100
Ferritina			
Hombre	20-200	150-1000	500-6000
Mujer	15-150	120-1000	500-6000

### 3) BIOPSIA HEPÁTICA

Confirma la presencia de exceso de Fe y la localización preferencial en hepatocitos periportales mediante tinción de Perl's. Permite determinar la concentración hepática de Fe lo que se correlaciona en forma lineal con los depósitos del mismo. El índice hepático de Fe (IHH) es fuertemente sugestivo de HH homocigota cuando este es mayor de 1,9. IHH= concentración hepática de Fe / edad en años. La medición del índice hepático de Fe se basa en el concepto de que los pacientes con HH tienen aumento progresivo de la concentración hepática de hierro con la edad mientras que los heterocigotas ó los que presentan cuadros secundarios no lo tendrían.

La biopsia también muestra información adicional sobre ingesta de alcohol, HCV y esteatosis. Puede haber depósitos heterogéneos de Fe en cirrosis avanzada.(1) Los pacientes con HH que presentan cirrosis en el momento del diagnóstico tienen una expectativa de vida

menor que aquellos sin fibrosis significativa.

### 4) RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Puede ser útil en la evaluación de hemocromatosis entre pacientes que se niegan, ó tienen contraindicación de biopsia hepática. Muestra una disminución en la señal intensa hepática, aunque su papel en el diagnóstico de HH no está aún definido (8).

### 5) TEST GENÉTICO

Un método alternativo para el diagnóstico de HH es determinar la mutación C282Y. Si es C282Y +/+ homocigota confirma el diagnóstico de HH. También se puede determinar si existe una mutación menor como la H63D. Un paciente homocigota para la C282Y nunca tendrá la H63D. En cambio los heterocigotas pueden presentar ambas ( C282Y+/- y H63D+/-)(6).

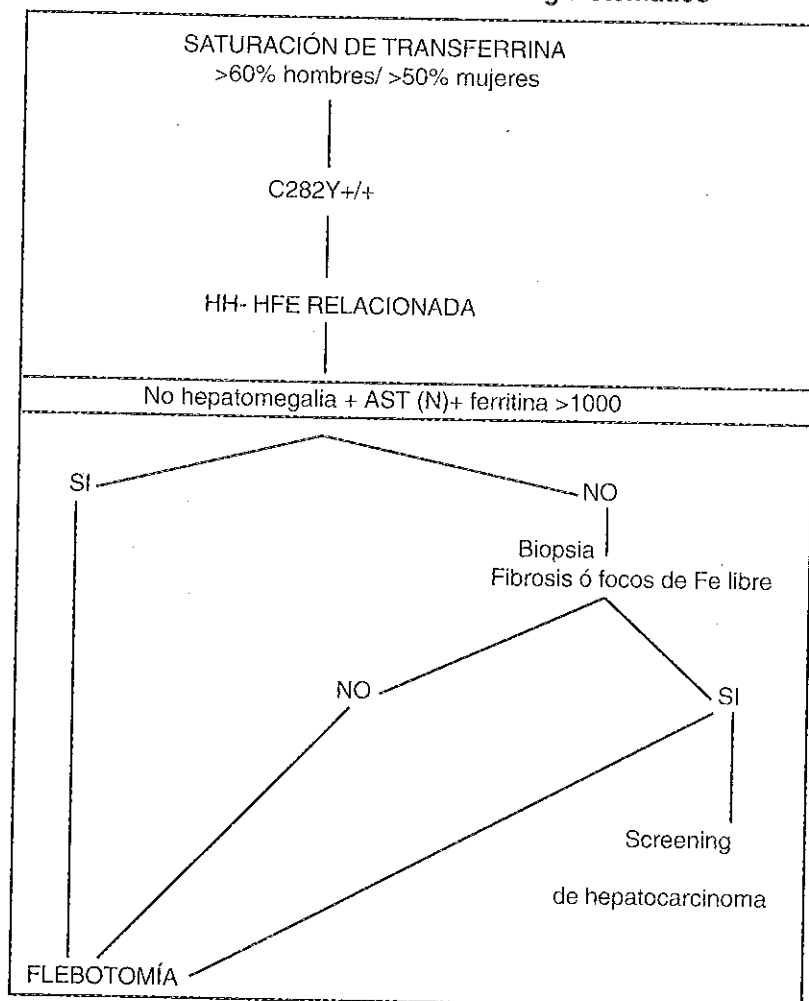
## SCREENING

Se han efectuado varios trabajos sobre screening poblacional, especialmente en el norte de Europa ya que es la enfermedad genética más común en esta zona (2,4,8,y9). Existen datos concretos que sostienen esta práctica; está asociada a elevada morbilidad y un tratamiento simple efectuado en forma temprana, permite una expectativa y calidad de vida normal a los individuos afectados. El screening debe realizarse en

personas mayores de 18 años, usando % de saturación de transferrina como test inicial y luego confirmar con test genético en los pacientes que presentaron saturación mayor de 45% (9).

No obstante el screening de saturación de transferrina y ferritina no detecta todos los homocigotas para el HFE. La penetración del C282Y+/+ puede ser incompleta y no se puede generalizar que un individuo portador desarrolle sobrecarga de hierro y daño orgánico (10).

**Cuadro 4(1): Sospecha clínica o screening sistemático**



Otra estrategia del estudio genético familiar está dirigida a la pareja. Si ésta es negativa el mayor riesgo es que los hijos sean heterocigotas.

El estado heterocigota no es un riesgo en sí sólo que puede exacerbar ó acelerar el proceso de daño orgánico en HCV, enfermedad hepática alcohólica ó esteatohepatitis no alcohólica.

## TRATAMIENTO

El tratamiento es sencillo y consiste en flebotomías semanales de 500 ml de sangre entera, 2 ó 3 veces por semana de acuerdo a la tolerancia del paciente. Cada vez se extrae de 200 a 250 mg de Fe.

Se debe continuar el tratamiento hasta que la ferritina sea menos de 50ug/dl y la saturación de transferrina menos del 50%. Como mantenimiento se realiza una flebotomía cada 2 a 3 meses.

## DISCUSIÓN

De lo arriba expuesto se desprende la importancia de disponer de un test genético rápido y accesible que permita el diagnóstico de la HH en un paciente asintomático y sin daño orgánico, ofreciéndole a este una calidad de vida igual a la población que no padece la enfermedad.

También se ha mencionado la utilidad de practicar el screening poblacional, sobre todo en los lugares de mayor prevalencia de la enfermedad. Se llegó al consenso que se debe efectuar después de los 18 años, partiendo de dos tests simples como son la ferritina sérica y el % de saturación de transferrina. Ellos determinan los pacientes en los cuales se debe proseguir con los estudios diagnósticos ya mencionados. Se debe aclarar que aún existen controversias en cuanto a justificar el screening poblacional porque la proporción de homocigotas en los cuales se desarrolla enfermedad, se desconoce aún.

Resulta interesante remarcar que si bien se ha progresado en el diagnóstico de esta enfermedad, mediante los avances de la biología molecular que permite disponer de un test genético, la base de su tratamiento, flebotomías, proviene de la medicina del siglo XVII(1)

En el futuro será un desafío para los investigadores, definir los factores genéticos y/o ambientales responsables de la sobrecarga de Fe en un considerable número de pacientes que no muestran las alteraciones típicas del HFE (11).

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética con patrón autosómico recesivo, en la que se produce una inadecuada absorción de hierro (Fe) por la célula intestinal. Como consecuencia de ello se produce una progresiva acumulación del metal en distintos órganos, predominantemente en el hígado. Esto conduce a una alteración de su estructura y función: cirrosis y hepatocarcinoma (1).

En 1996 se identificó el gen (HFE) implicado en esta patología. Este codifica una molécula similar al complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 (MHC-T1 like), que puede modular el transporte de Fe al unirse al receptor de transferrina. Este progreso permite una mayor comprensión de la biología molecular y celular de la homeostasis del Fe y sus alteraciones en la HH.

El diagnóstico de la enfermedad mediante un test genético permite realizar un screening familiar y detectar a los pacientes portadores durante su fase asintomática. Esto hace posible iniciar el tratamiento adecuado en forma temprana evitando las consecuencias de la enfermedad y ofreciendo una calidad de vida normal a estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Brissot,P.,Moirand,R. and Deugnier,Y. Genetic testing in the clinical management of hemochromatosis. *Clinical perspectives in gastroenterology*.17-25.Set.1998.
- 2 - Olynyk,J., Cullen,D. et al. A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N.Engl. J. Med* 1999;34:718-24.
- 3 - Rosmorduc,O.,Poupon,R. Et al. Differential HFE allele expression in hemochromatosis heterozygotes. *Gastroenterology* 2000;119:1075.1086.
- 4 - Petrángelo,A.Montosi,G. et al. Hereditary Hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the HFE. *N Engl.J of Med.* 1999;34:725-32.
- 5 - Asberg,A.Hveen,K.et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65.238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001 (10); 1108-1114.
- 6 - Bacon, B. Hemochromatosis: Diagnosis and Management. *Gastroenterology* 2001;120:718-725.
- 7 - Schilsky,M.,Mistry,P. Metabolic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001,17:221-231
- 8 - Larubia,J.Mendoza,J. de la Serna,J. et al. Diagnosis of hemochromatosis by imaging resonance. *Anales de Medicina Interna. Sociedad Española de Medicina Interna* .17(8);419-421 2000
- 9 - Bulaj,Z.Ajioka,R.,Phillips,J. et al.Diseas- related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Eng J Med* 2000;343:1529-35.
- 10 - Beutler,E.,Felitti,V.,Gelbart,T. Et al. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overloads attending a Health appraisal clinic. *Ann Intern Med.*2000;133:329-337.
- 11 - Helleerbrand,C.,Bossert,A. Seegers,G. et al. Mutation analysis of the gene in German hemochromatosis patients and controls using Automated SSCP-based capillary electrophoresis and a new PCR-ELISA technique

## SEPARATA

Dra. Graciela Nardi  
Gastroenterología - Hospital Pirovano  
Monroe 3555  
1430 - Ciudad de Buenos Aires  
Argentina