

## Algunos comentarios sobre la hemocromatosis

Espinós Pérez D. Algunos comentarios sobre la hemocromatosis. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 625-627.

La hemocromatosis es la enfermedad hereditaria de mayor frecuencia en la raza blanca. Su herencia es autosómica recesiva y está caracterizada por el incremento de los depósitos de hierro, como consecuencia de la pérdida de la regulación de la absorción de hierro. Al no existir un mecanismo excretor, regulador y corrector de la cuantía de hierro corporal, éste se va acumulando progresivamente desde el nacimiento. El hierro se deposita en las células parenquimatosas, quedando excluidos, hasta estadios muy avanzados, las células del Sistema Mononuclear Fagocítico, al que pertenecen las células de Kupffer. Por esto algunos autores han pensado que la hemocromatosis podría ser una alteración funcional del Sistema Mononuclear Fagocítico (SMF) (1).

La evolución de la enfermedad puede ser frenada mediante la realización de sangrías periódicas. Cuando éstas se practican al inicio de la enfermedad, antes de producirse el daño visceral, la supervivencia de los enfermos es igual al de la población normal (2,3). Esta esperanzadora afirmación aconseja y obliga a realizar el diagnóstico de la hemocromatosis en los estadios anteriores a la producción del daño visceral irreversible.

En este número, de la revista de Anales de Medicina Interna, el Dr. C. Martínez Vázquez y cols. propugna la conveniencia de que en los exámenes de salud se valore el Índice de Saturación de la Transferrina (IST) como despistaje de la hemocromatosis. También se plantean los autores la necesidad de practicar biopsia hepática en el caso de que éste sea positivo (4).

Desde hace años el IST está considerado como la prueba de screening más eficaz y de mayor rentabilidad. Tiene alta sensibilidad y especificidad (5). El punto de corte del IST es importante para no dejarse fuera enfermos con hemocromatosis o incluir a los que no lo son.

Hasta hace poco se desconocía que factor, o ausencia del mismo, era el responsable de la absorción aumentada de hierro. En el año 1996, Feder (6) clonó el gen de la hemocromatosis que está en el brazo corto del cromosoma 6. Este gen es

el responsable de la síntesis de la "proteína de la hemocromatosis". Su alteración molecular, por mutación, produce, en un gran porcentaje de casos, la enfermedad que nos ocupa. Inicialmente se describió la mutación en el aminoácido 286 en la que la cisteína es sustituida por tirosina (C282Y).

Los homocigotos para esta mutación expresan el fenotipo de hemocromatosis. Los heterocigotos pueden presentar rasgos bioquímicos de hemocromatosis como elevación del IST y en muy pocas ocasiones tienen expresión clínica, pudiendo en estos casos haber algún factor favorecedor del depósito de hierro, como anemia hemolítica, alcoholismo, porfiria cutánea tarda. Con posterioridad se ha descrito otra mutación en el mismo gen. En ésta, en el aminoácido 63, la histidina está sustituida por aspártico -H63D-.

Los homocigotos H63D pueden presentar el fenotipo de hemocromatosis, pero no está claro que la mutación H63D sea capaz de producir por sí sola la sobrecarga de hierro (7). La frecuencia de la mutación C282Y se da, dependiendo de la zona geográfica, entre el 60 y el 100% de los enfermos de raza blanca. El gen C282Y también ha sido denominado 845 A, que indica el lugar de la mutación en la secuencia de bases del DNA. La otra mutación, la H63D, también se denomina 183G.

El grupo de expertos reunidos bajo la tutela del CDC\* y del NHGRI\*\*, en EE.UU., en un estudio genético sobre 823 enfermos de hemocromatosis, procedentes de Italia, Francia, Gran Bretaña, Australia y EE.UU (8), señalaron que la incidencia de homocigotos C282Y osciló entre el 100% (Australia) y el 64% (Italia). Los homocigotos para la H63D se dan entre el 0% y el 2,1%. Los dobles heterocigotos C282Y-H63D se da entre el 6,6% y el 0%. Los heterocigotos C282Y se encuentran entre el 4,3% y el 0% y los heterocigotos H63D oscilan entre el 8,1% y el 0%. No se encontró ninguna mutación, en relación al gen de la hemocromatosis, entre el 21% y el 0%. La frecuencia de la mutación C282Y en la población española se encuentra entre el 2 y el 3% (9,10). No se ha encontrado

\* Center for Disease Control and Prevention.

\*\*National Human Genome Research Institute

mutación doble, es decir la C282Y y la H63D, en el mismo cromosoma. Hay formas de hemocromatosis no dependientes de las mutaciones antes señaladas como es el caso de la hemocromatosis juvenil (11), y la de los africanos-americanos. En total se considera que el 20% de las hemocromatosis no corresponden a los genotipos C282Y y H63D.

No se conoce el porcentaje de homocigotos que desarrollan hemocromatosis plena. En algunos estudios familiares, individuos homocigotos para el C282Y no tenían fenotipo de sobrecarga de hierro, incluso con edad elevada (5). En un estudio de 2978 casos, el gen C282Y se encontró con mayor frecuencia en el Norte de Europa o descendientes europeos y no se encontró en África, en Asia. El H63D tiene una distribución mundial más amplia. Es evidente que el hallazgo de la "proteína de la hemocromatosis", y de sus mutaciones, ha aclarado parte del problema patogenético de la enfermedad, pero no todos.

La proteína de la hemocromatosis, que es una proteína de membrana, guarda estrecha relación con las Moléculas de Histocompatibilidad Mayor de la clase I, con la  $\alpha 2$  microglobulina y con el Receptor de la Transferrina -RfT- (12). Por métodos inmunohistoquímicos se ha señalado que esta proteína se encuentra localizada en la porción basolateral de los enterocitos, y en las células sincitiotrofoblásticas, en estrecha relación con el RfT, lo que indudablemente apunta a una estrecha relación entre estas proteínas en el proceso de la absorción de hierro, tanto a nivel intestinal como en la placenta. La mutación C282Y rompe una unión de disulfuro en el dominio  $\alpha 3$  de la misma, lugar por el que se une a la  $\alpha 2$  microglobulina (12). En los enfermos con hemocromatosis la proteína C282Y forma agregados citoplasmáticos no pudiendo ser adecuadamente procesada por el aparato de Golgi (1).

La proteína C282Y, de la hemocromatosis, rompe la regulación de la absorción de hierro. Buena prueba es que las ratas knockout, para la proteína C282Y (13) acumulan hierro progresivamente en las células hepáticas y en las pancreáticas. Se puede pensar que, en los individuos normales, la "proteína de la hemocromatosis" se une al RfT, lo que dificulta la capacidad absorbente de hierro y con ello se impide la sobrecarga del mismo. Para que esta unión se realice hace falta que la "proteína de la hemocromatosis" se una, por su dominio  $\alpha 3$ , a la molécula de  $\alpha 2$  microglobulina. Como la mutación C282Y impide esta unión, el RfT queda, en cierta medida libre, lo que favorece el paso rápido de hierro desde el enterocito al capilar sanguíneo. Esto permite comprender la pobreza de hierro en el enterocito de los enfermos con hemocromatosis. Esta pobreza de hierro intracelular condiciona que la proteína reguladora de hierro -IRP-, y el "RNA sensible al hierro", no favorezcan la formación de apoferritina pero sí la producción del RfT. Células transfectadas con el gen mutado de la "proteína de la hemocromatosis", el C282Y, presentan hiperactividad para asimilar hierro. Queda por aclarar la relación de la "proteína de la hemocromatosis" con las moléculas transportadoras de metales, la DMT-1 y la NR AMP-2 (14).

Por otro lado en el grado de sobrecarga de hierro influyen factores ambientales, estilo de vida, ingesta de alcohol y/o de hierro según el tipo de alimentación. Igualmente ocurre con determinadas situaciones patológicas como cirrosis, alcoholismo, hepatitis crónica, anemia crónica con expansión medular.

#### ¿CÓMO HACER EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA HEMOCROMATOSIS?

La primera expresión del fenotipo de la enfermedad es el incremento del IST (15). Mas tardíamente se eleva la ferritina sérica que, en los enfermos con hemocromatosis, guarda una relación lineal con la masa de hierro almacenada. La elevación de estos parámetros tiene un gran valor diagnóstico, en especial si se descarta el alcoholismo, procesos inflamatorios, anemia crónica con expansión medular, porfiria cutánea tarda. Estos procesos han sido descartados en el trabajo de Martínez Vázquez (4).

Un índice de saturación entre 45 y 50% indica posible hemocromatosis. Si la ferritina está dentro de la normalidad conviene repetir la valoración a los 12 o 24 meses. El grupo de expertos, antes señalado (8), consideró como valor significativo un IST 60% para los varones y 50% para las mujeres.

Un valor de ferritina sérica mayor de 200 mcg%, en mujeres premenopausicas, y 300 mcg en el varón y en la mujer postmenopausica indica sobrecarga de hierro. Algunos (16) señalan el valor 450 mcg de ferritina sérica como punto de corte. Un índice de saturación por encima de 55 con una ferritina normal puede indicar hemocromatosis todavía no expresada (16). Poco valor tiene la sideremia ya que, como es sabido, es muy cambiante. Escasa validez tienen para el diagnóstico precoz la fatigabilidad fácil, las artralgias, la diabetes, la piel bronceada, la impotencia, la elevación de las transaminasas, la hepatomegalia, pues indican ya daño visceral. No se conoce bien los niveles del IST ni de ferritina sérica que indican el grado del daño hepático. Adelanto que tampoco vale la positividad de los estudios genéticos (15). Podemos decir que, un IST elevado, transaminasas y ferritina normales, positividad del estudio genético nos permite hacer el diagnóstico de hemocromatosis y descartar daño hepático.

No olvidemos que puede existir hiperferritinemia con sobrecarga de hierro y saturación de transferrina normal (17).

La biopsia hepática es la prueba reina para el diagnóstico de la hemocromatosis. Permite ver la cuantía de hierro, su localización, que debe ser en los hepatocitos y no en las células de Kupffer hasta estadios muy avanzados. Permite ver además el daño hepático, la reacción inflamatoria, la reacción fibrótica, así como descartar lesiones no debidas a la hemocromatosis como las producidas por el alcohol o por la hepatitis. La biopsia hepática posibilita la cuantificación química del hierro expresado por el "índice hepático de hierro". Este es el cociente de la cantidad de hierro, medido en micromoles por gramo de hígado seco, por los años del enfermo. Un índice superior a 1,9 indica hemocromatosis (18).

¿A quién hay que hacer biopsia hepática?. ¿Hay que hacerla a todos los individuos con un IST elevado?. Esta es una de las preguntas fundamentales que se hace Martínez Vázquez y cols. (4).

Podemos decir que en un individuo joven, con un IST elevado, ferritina y transaminasas normales, no es necesario hacer biopsia. Se debe observar la evolución del IST así como el valor de la transferrina. Si hay signos de daño hepático, o de antecedentes alcohólicos, la biopsia será de gran utilidad para valorar el daño hepático.

En muchas ocasiones la biopsia hepática puede estar contraindicada o ser rehusada por el enfermo. En estos casos es posible realizar "flebotomías diagnósticas", con la consi-

guiente sustracción de hierro antes de que aparezca anemia. En la práctica, si después de seis sangrías de 500 cc, al ritmo de dos por semana, no aparece anemia, se puede afirmar que existe hemocromatosis. Esta prueba diagnóstica tiene además un valor terapéutico inicial. Recordemos que 500 cc de sangre tienen aproximadamente 250 mg de hierro.

¿Qué valor tiene el estudio genético?. La determinación de las dos mutaciones conocidas, hasta el momento, tiene gran valor diagnóstico, pese a que la presencia de las mismas no es positiva en el 100% de los casos. El estudio genético está considerado por muchos autores como confirmación del diagnóstico (16).

Podemos decir que en un paciente con datos bioquímicos de sobrecarga de hierro es evidente el diagnóstico de hemocromatosis (15) si es positivo el estudio genético. El valor de los marcadores genéticos es muy grande y puede hacer innecesaria la realización de biopsia hepática para el diagnóstico, si es homocigoto para la mutación C282Y o heterocigoto compuesto, C282Y/H63D. No obstante la positividad no indica el grado de depósito de hierro, ni por supuesto el grado de lesión hepática ni pancreática.

¿A quién hay que hacer estudio genético?. Plantearse el realizar un "screening" genético de la población no parece, por aspectos técnicos y económicos, recomendable por ahora. Otro planteamiento es el realizar el estudio genético de hemocromatosis a los individuos con un valor de IST significativo. En estos casos parece evidente anteponer, para el diagnóstico,

el estudio genético a la biopsia hepática. Recordemos que en las sobrecargas de hierro, en las que es evidente su carácter secundario, la positividad del estudio genético no es nada despreciable (15), lo que confirma la afirmación de que a factores genéticos se suman otros de carácter exógeno. Los heterocigotos favorecen esta situación.

El estudio genético está indicado en los familiares de un enfermo en el que éste es positivo. Si el "propóditus" tiene los marcadores genéticos negativos, éstos serán también negativos en sus familiares y no será necesario su realización.

Siguen siendo las sangrías periódicas el tratamiento ideal, siempre que el enfermo las tolere. Cuando esto no es así, la desferroxamina puede ser eficaz, pero en muchas ocasiones no consigue el mismo resultado. Recientemente la administración de eritropoyetina puede permitir que las sangrías se puedan realizar (19).

Antes de terminar señalaré que la valoración del IST sigue siendo la prueba reina para el despistaje de la sobrecarga de hierro y de la hemocromatosis. Considero que se debe incluir, en los exámenes de salud, la valoración del IST, tesis defendida por Martínez Vázquez y cols. (4).

D. ESPINÓS PÉREZ

*Servicio de Patología y Clínica Médicas.  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.*

## Bibliografía

- Parkkila S, Parkkila A-K, Waheed A, Britton RS, Zhou XY, Fleming RE. Cell surface expression of HFE protein in epithelial cells, macrophages and monocytes. *Haematologica* 2000; 85: 340-5.
- Powell LW. Hemochromatosis: the impact of early diagnosis and therapy (editorial). *Gastroenterology* 1996; 110: 1304-7.
- Niederer C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-19.
- Martínez Vázquez C, Martínez Cadilla J, Gil B, Sopena B, Torres J, Cordeiro E et al. Prevalencia de hemocromatosis en trabajadores sanos. Importancia de añadir en la analítica de perfil bioquímico una saturación de transferrina. *An Med Interna Madrid* 2000; 17: 628-31.
- Balan V, Baldus W, Fairbanks V, Michels V, Burritt M, Klee G. Screening for hemochromatosis a cost-effectiveness study bases on 12258 patients. *Gastroenterology*. 1994; 107: 453-9.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy A, Basava A et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 134: 399-408.
- Beutler E. The significance of the 187G (H63D) mutation in hemochromatosis. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 762-4.
- Burke W, Thomson E, Khoury MJ, McDonnell SM, Press N, Adams PC et al. Hereditary Hemochromatosis. Gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998; 280: 172-8.
- Baiget M, Barceló MJ, Gimferrer E. Frequency of the HFE C282Y and H63D mutations in distinct ethnic groups living in Spain. *J Med Genet* 1998; 35: 701.
- Sánchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodés J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998; 29: 725-8.
- Roetto A, Totaro A, Cazzola M et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1388-93.
- Zucon L, Corsi B, Levi S, Mattioli M, Fracanzani AL, Corti A et al. Immunohistochemistry of HFE in the duodenum of C282Y homozygotes with antisera for recombinant HFE protein. *Haematologica* 2000; 85: 346-51.
- Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE et al. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2492-7.
- Zoller H, Pietrangelo A, Vogel W, Weiss G. Duodenal metal transporter (DMT-1, NR AMP-2) expression in patients with hereditary haemochromatosis. *Lancet* 1999; 353: 2110.
- Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 925-31.
- Remacha AF, Carrasco M, Sardá MP, Barceló MJ, Blesa I, Baiget M. Screening for iron overload and HFE mutations in a university hospital. *Haematologica* 2000; 85: 873-4.
- Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997; 349: 95-7.
- Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986; 6: 24-9.
- Parkkila S, Parkkila A-K, Waheed A, Britton RS, Zhou XY, Gobbi M, Pasquero P, Brunello F, Paccotti P, Mazza U, Camaschella C. Juvenile hemochromatosis associated with B-thalassemia treated by phlebotomy and recombinant human erythropoietin. *Haematologica* 2000; 85: 865-7.