

## Hemocromatosis: del fenotipo al genotipo

*De Portugal Álvarez J. Hemocromatosis: del fenotipo al genotipo. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 163-165.*

V. Recklinghausen propuso el término de hemocromatosis para sustituir al de "diabetes bronceada" que aludía al síndrome descrito un cuarto de siglo antes por Trousseau (diabetes, cirrosis, hiperpigmentación cutánea), trasladando la denominación de un puro sentido semiológico a otro más fisiopatológico, al comprobar que el hierro es el pigmento que se acumula en los órganos que expresan la enfermedad y que su procedencia es hemática. También V. Recklinghausen intuyó el carácter hereditario del proceso al comprobar el carácter familiar de sus casos, pero fue un médico inglés, Sheldon, el que describe esa condición familiar y adjudica a la enfermedad el carácter de error innato del metabolismo del hierro, refrendando la denominación de hemocromatosis. Desde entonces, a pesar, de la adquisición de diversos datos fisiopatológicos y clínicos, hasta 1996, asistimos a una etapa quiescente en el conocimiento y manejo de la hemocromatosis. En este año Feder y cols., identifican el gen responsable de la enfermedad (HFE) y eclosiona una nueva era, la era genética, de la hemocromatosis que ha renovado muchos aspectos relacionados con ella. En primer lugar se ha podido evidenciar que se trata de un desorden extraordinariamente frecuente, tanto que se considera la hemocromatosis como la enfermedad genética más frecuente en la población humana de origen caucásico (1). La identificación de mutaciones del HFE ha permitido el descubrimiento de portadores asintomáticos de la enfermedad y de síntomas y signos clínicos mucho más tempranos que los clásicos derivados del daño tisular avanzado, así como otros procesos que se relacionan con la hemocromatosis. Todo ello ha excitado el interés por el diagnóstico precoz en el individuo y en la población, con el fin de actuar terapéuticamente con fines preventivos e influir en el desarrollo de morbilidad y mortalidad. Por otra parte, el conocimiento del HFE ha abierto

nuevos caminos al conocimiento del metabolismo del hierro y la esperanza de un control génico de la enfermedad.

El término de hemocromatosis debe ser reservado para la enfermedad ligada al HFE heredado o hemocromatosis hereditaria (HH), distinta de otros desórdenes de sobrecarga de hierro sin esta condición genética, secundarios a causas conocidas o a un aumento de la absorción intestinal de hierro de mecanismo no aclarado. La HH se define como un trastorno heredado del metabolismo del hierro que condiciona un aumento de su absorción intestinal y posterior depósito progresivo en células parenquimatosas (principalmente hígado, páncreas y corazón pero también en otros órganos y tejidos) condicionando un deterioro estructural y funcional. La forma común de la HH se produce en homocigotos con mutaciones C282Y en el HFE y en heterocigosis compuestas (C282Y/H63D y otras). La proteína codificada por HFE se une en la superficie celular a la B2 -microglobulina constituyendo un complejo estable con el receptor de transferrina (TFR) que disminuye la afinidad del receptor por la transferrina. Las mutaciones en el HFE codifican una proteína inhábil para ejercer ese control negativo y, en consecuencia, la incorporación del hierro a la célula se hace de manera no regulada. Existe un 10-15% de casos con síndrome clínico fenotípicamente similar a HH que no presentan la mutación C282Y. Puede tratarse de casos erróneamente diagnosticados que padecen alguna causa secundaria de sobrecarga de hierro o ser debidos a otras mutaciones del HFE no identificadas o a otros genes implicados en el metabolismo del hierro (2). En este sentido en la llamada HH del adulto o tipo 3, se ha identificado una mutación Y250X en el que en el gen TFR-2, localizado en 7/22, facilita el acúmulo de hierro en los hepatocitos (3). Más problemática es la interpretación genética de la HH juvenil o tipo 2, tampoco ligada al HFE, en la que se ha identificado el locus en el brazo largo del

cromosoma 1, región por cierto, en la que no se conoce ningún gen relacionado con la sobrecarga férrica (4). El conocimiento genético de la HH sigue receptivo a nuevos descubrimientos que aportarán otras perspectivas en el estudio del metabolismo del hierro y la identificación y manejo de desórdenes clínicos no aclarados todavía.

Hasta el momento las adquisiciones genéticas en la HH han permitido su clasificación provisional en dos grandes grupos: a) HH ligadas al HFE (tipo 1): homocigosis C282Y; heterocigosis compuesta o doble C282Y/H63D; otras posibles heterocigosis dobles C282Y/-; b) HH no ligadas al HFE: HH juvenil o tipo 2; HH del adulto o tipo 3. HH autosómica dominante (2).

El descubrimiento del HFE y su utilización en el manejo individual y poblacional, ha permitido colocar la prevalencia de la enfermedad, anteriormente valorada solo fenotípicamente (1 x 20.000 en EE.UU.), a niveles más elevados. El conocimiento de que más del 90% de pacientes de origen europeo diagnosticados clínicamente de HH son homocigotos para la mutación C282Y, sugiere una prevalencia de la enfermedad entre 1 y 10 por 1.000 de esa población (2). Sin embargo no todos los homocigotos C282Y (1/300) progresan a una significativa sobrecarga férrica con expresión fenotípica e incluso algunos no tienen sobrecarga, debido posiblemente a una baja penetración génica (5). Esta puede ser una explicación para la discordancia entre la posible prevalencia (1-10 por 1.000) y la frecuencia con que se hace el diagnóstico de la enfermedad (1-10 por 10.000), aunque hay que aceptar que existe una insuficiencia clínica del diagnóstico. Parece evidente que hacen falta más estudios para conocer realmente la verdadera prevalencia de la HH. Mediante estudios poblacionales la prevalencia de portadores de la mutación C282Y se ha estimado más alta en poblaciones de origen céltico y nórdico (10-20%) que en las del sur y este de Europa (2-4%) y la de portadores de la mutación H63D es sensiblemente menor y tiene una distribución más universal, aunque rara en África y América (6).

En más de siglo y medio que transcurre entre la descripción inicial de Trousseau (1865) y la identificación del gen de la HH (1996), el conocimiento y manejo clínicos progresan lentamente. El manejo genético de la enfermedad ha permitido un descubrimiento más precoz y la incorporación a su cuadro clínico de varios síntomas y signos, que, sobrepasando su inespecificidad, son potencialmente sugerentes de la enfermedad (generales, reumáticos, nerviosos, endocrinos, hepáticos, cardiacos, etc.), así como ampliar el espectro de procesos clínicos relacionados con ella. Esto ha facilitado el diseño de un posible estadiaje de la HH distribuido en cuatro estadios: a) predisposición genética, sin sobrecarga de hierro ni alteraciones biológicas ni clínicas, solo detectable por una mutación homocigota simple o compuesta. La consideración de estos sujetos en esta situación como afec-

tos de HH, ha sido discutida. El descubrimiento de que familiares de estos sujetos tienen sobrecarga de hierro aboga por la existencia de HH en estadio de predisposición; b) sobrecarga de hierro generalmente moderada (no superior a 5 g) pero sin síntomas y habitualmente en sujetos menores de 20 años; c) sobrecarga de hierro (5-10 g) con síntomas iniciales e inespecíficos (astenia, debilidad, pérdida de peso, artralgias, etc.) con preferencia en sujetos entre 20 y 40 años; d) sobrecarga de hierro, generalmente severa (mayor de 10 g) y/o mantenida en el tiempo, con lesiones orgánicas y manifestaciones clínicas dependientes de tejidos y órganos afectados, generalmente en pacientes mayores de 40 años.

Siempre se ha tenido la certeza de que el diagnóstico precoz de la HH, al permitir una temprana actuación terapéutica, prevenía o aminoraba la morbilidad y la mortalidad. En la era genética de la HH la precocidad del diagnóstico es más accesible y la actuación terapéutica resulta más eficaz. Incluso el descubrimiento del estadio de predisposición genética, obtenido generalmente a través del cribado familiar del probando, puede resultar útil si aceptamos que sujetos en este estadio pueden ya ser considerados con HH. Sin embargo, como dijimos, individuos homocigotos C282Y pueden no adquirir sobrecarga de hierro y no desarrollar la enfermedad, pero no disponemos de medio para discriminar a estos individuos de los que con simple predisposición genética van a progresar a la sobrecarga y la enfermedad. Para estos sujetos en estadio de predisposición genética y para algunos de los del segundo con sobrecarga férrica sin síntomas que se descubren bien incidentalmente, bien a través del cribado familiar o poblacional, es recomendable la monitorización de los niveles de ferritina, índice de saturación de la transferrina (IST) y transaminasas en tomas cada 6 ó 12 meses. Si no hay indicios biológicos de alteración hepática y la ferritina se mantiene en cifras inferiores a 1000 ng, es predecible la ausencia de cirrosis y no es preciso realizar biopsia hepática. No obstante, la constatación de sobrecarga férrica, aunque sea modesta, hace más aconsejable incluir a estos pacientes en un programa de flebotomías de ritmo adecuado. La prontitud en el diagnóstico de los estadios 3º y 4º requiere la sensibilización del médico hacia este proceso que le facilite la valoración adecuada de síntomas y signos asociados y de procesos relacionados con la HH, para iniciar la sospecha clínica y poner en marcha el proceder diagnóstico que debe comenzar con la determinación del IST y si es > 45% indicar la investigación genética. Dada la alta prevalencia de la homocigosis C282Y, en pacientes con HH, el hallazgo de este genotipo en estos individuos es suficiente para aceptar la existencia de la enfermedad sin necesidad, al menos con fines diagnósticos, de la biopsia hepática. Obviamente, la precocidad diagnóstica no tiene consistencia en el estadio 4º de la enfermedad, cuando ya

existen alteraciones estructurales y funcionales permanentes y el beneficio terapéutico es nulo o escaso.

Es conocido que entre el 40 y 50% de pacientes con enfermedad hepática alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis crónica C y porfiria hepatocutánea tarda, presenta alteraciones en varios marcadores séricos del metabolismo del hierro, y grados distintos de depósito hepático del metal (7,8). Entre el 40 y 50% de pacientes con porfiria hepatocutánea tarda, tienen al menos un alelo de la mutación C282Y y muchos son C282Y homocigotos. También hasta el 40% con esteatohepatitis no alcohólica tienen al menos un alelo con C282Y. Estos hallazgos abren un atractivo campo de investigación para dilucidar la relación causal de estos procesos con el gen de HH y la influencia de este en su evolución estructural, ya que se ha comprobado que la esteatohepatitis no alcohólica y la hepatitis crónica C en pacientes heterocigotos C282Y tienen mayor incidencia de fibrosis. Queda por aclarar definitivamente la incidencia de la mutación C282Y en la enfermedad hepática alcohólica y la importancia en su evolución. Estas enfermedades hepáticas que expresan alteraciones en el metabolismo y depósito del hierro, incitan al estudio de su relación con el gen HFE y por lo tanto con la HH, con la cual pueden compartir el beneficio terapéutico de las flebotomías.

Otro de los muchos retos abiertos en esta era genética de la HH, éste definitivo, es el desarrollo de una terapia génica que suponga la prevención y curación completas de la enfermedad; hasta entonces debemos conformarnos con las flebotomías que constituyen un tratamiento de efectividad bien contrastada. La HH tiene un riesgo incrementado de mortalidad precoz comparado con la población normal. Aunque son necesarios estudios de seguimiento de pacientes con HH, teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, tratados y no tratados (obtenidos éstos mediante métodos de screening), algunos indican tasas bajas de supervivencia. En una serie de pacientes no tratados (9), la

supervivencia a los 5 y 10 años del diagnóstico fue del 18% y 16% respectivamente. En otra serie con seguimiento medio de 15 años de enfermos tratados, la supervivencia fue del 93% a los 5 años y del 77% a los 10 años, significativamente más baja que la esperada para la población normal acoplada a edad y sexo (10).

Como muchas enfermedades en la actualidad y más en un futuro próximo, la HH ha desvelado por debajo de su expresividad fenotípica, su complejo entramado genético. El contenido fenotípico clínico y biológico nos ha permitido durante muchos años manejar la enfermedad en la práctica médica, si bien con la consecución del diagnóstico frecuentemente en fases avanzadas de la enfermedad con daño tisular no siempre reversible. El descubrimiento y utilización de la HFE ha aportado y puede aportar: a) la constatación ineludible del carácter genético de la HH y el acercamiento a la magnitud de su prevalencia, transformando la consideración de la enfermedad de baja a alta frecuencia; b) nuevas estrategias de cribado familiar y poblacional; c) identificación precoz de casos con escasa o incluso nula sobrecarga férrica, lo que permite una actuación preventiva y en el caso del hallazgo de heterocigotos, el consejo genético; d) prescindir de la biopsia hepática como método de confirmación de la enfermedad; e) la probable expansión del espectro clínico de la HH a expensas de numerosos y diversos procesos que llevan en su seno fisiopatológico el disturbio genético de la enfermedad. Incluso se abre la posibilidad de aclarar la responsabilidad de heterocigosis simples C282Y en la producción de determinados procesos (vasculares, por ejemplo); f) la disponibilidad de una terapia génica, no inmediata por cierto.

J. DE PORTUGAL ÁLVAREZ

*Servicio de Medicina Interna II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

## Bibliografía

1. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D. Prevalence of haemochromatosis among 11065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1998; 318: 1335-62.
2. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33: 485-504.
3. Camasehella C, Roetto A, Cali A. The gene TRF2 is mutated in a new type of haemochromatosis inapping to Fq 22. *Nature Gene* 2000; 25: 14-5.
4. Roetto A., Totaro a, Cazzola M. Juvenile haemochromatosis 1q. *Am J Genet* 1999; 64:1388-93.
5. McDonnell SM, Hover A, Gloe D. Population-based screening for haemochromatosis using and ONA testing among employees of health maintenance organizations in Springfield, Missouri. *Am J Med* 1999; 107: 30-7.
6. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* 1997; 34: 275-8.
7. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N. Porphyrin cutanea tarda, hepatitis C and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998; 27: 1661-9.
8. Smith M, Grove J, Guzad MA. Heterozygosity haemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1695-9.
9. Bomford A, Williams R. Long Term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1996; 45: 611-23.
10. Yang Q, McDonnell S, Khouzy M. Haemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992 and analysis of multiple-cause mortality data. *Ann Intern Med* 1998; 129: 946-53.