

Figura 2: Regulación de la transferrina y la ferritina por IRPs e IREs.

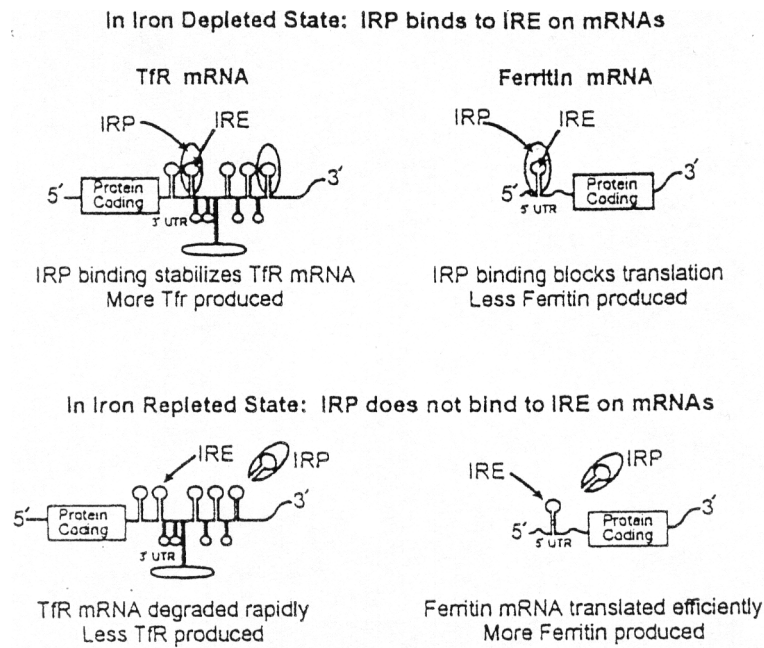


Figura copiada de la referencia 23.

2) Transporte plasmático del Fe.

Fundamentalmente se hace mediante la transferrina Tf. Conviene recordar que existen otras formas de transporte de Fe en el plasma, menos estudiadas y conocidas, como la ferritina o sustancias de bajo peso molecular (que conforman lo que se ha denominado el Fe plasmático no unido a proteínas, de gran importancia por su efecto radicalario).

3) Captación del Fe.

Hay que distinguir al menos dos vías, la vía Tf-TfR dependiente, en la cual el complejo Tf-Fe $3+$ se une al TfR⁽⁴²⁾ que se encuentra en la membrana celular interactúan con el HFE. El complejo forma una vesícula denominada siderosoma. En el interior del siderosoma, los cambios del pH hacen que la Tf libere el Fe. Este Fe liberado es extraído de la vesícula por el DCT1 de su

membrana. A continuación este Fe se incorpora al pool del Fe lábil intracelular y de aquí a moléculas como la Ft, o puede ser usado en la síntesis del grupo heme en la mitocondria.

Recientemente se ha descubierto la existencia de otra proteína que puede unir Tf, es el **receptor de la transferrina tipo 2 (TfR2)**. El TfR2 es una proteína transmembrana que posee un 66% de homología con el TfR, que se encuentra casi exclusivamente en el hígado. Es capaz de unir Tf y de transportar Fe. Su función en el metabolismo férrico es poco conocida, pero no es redundante con el TfR (la falta de TfR es incompatible con la vida en los ratones). Se ha postulado que es importante en la captación de Fe vía Tf por el hepatocito, ya que es en este órgano donde su expresión es mucho mayor que el TfR, y no está regulada de forma postranscripcional por el contenido de Fe, al no poseer regiones IRE⁽⁴³⁾.

La falta de regiones IRE impide un control negativo por la sobrecarga de Fe del TfR2. Este control en cambio hace que no se exprese el TfR en caso de sobrecarga férrica, como pasa en los hepatocitos de los pacientes con HH. Se ha implicado un papel del TfR2 en la captación de Fe por el hepatocito en la HH⁽⁴⁴⁾.

La vía de captación de Fe no-Tf-TfR dependiente es menos conocida. Sin embargo algunas proteínas parecen implicadas en esta vía del metabolismo férrico. Una de ellas es el **estimulante del transporte de Fe (SFT)** que facilita el transporte de Fe²⁺ y de Fe³⁺ no unido a TF. Su distribución en el organismo es muy amplia, posee en 3' un elemento IRE, a través del cual es regulado por la concentración de Fe⁽⁴⁵⁾. Es una proteína transmembrana con

regiones similares a la ferritina⁽⁴⁶⁾. Podría interactuar con la CP a través de su función estimulante de la captación de Fe³⁺ no unido a la Tf⁽⁴⁷⁾.

4) Almacenamiento y liberación del Fe desde las células. Tan importante como la absorción es la reutilización del Fe proveniente del catabolismo de las proteínas con Fe (hemoglobina, mioglobina, etc). Los macrófagos esplénicos, hepáticos, etc. son las células encargadas del recuperar el Fe de las células cuando mueren. Este hierro es almacenado hasta su utilización. El hepatocito es también una célula en la que se almacena hierro proveniente de otras vías metabólicas (Fe libre, Fe-heme unido a haptoglobina o hemopexina, etc)^(25,42).

El Fe una vez dentro de la célula es almacenado en forma de ferritina. La ferritina observada en las células posee una forma esférica y es una mezcla de las dos subunidades de ferritina, la H o forma pesada con actividad ferrioxidasa, y la L o ligera cuya función es nucleadora de Fe, y es realmente la molécula de depósito^(24,42). La ferritina H es absolutamente necesaria, su ausencia es incompatible con la vida. Su función ferrioxidasa hace que el Fe²⁺ intracelular pase a Fe³⁺ y sea incorporado a los cristales de oxihidróxido férrico (FeOOH)^(24,42).

El Fe almacenado o no en la ferritina es liberado desde la célula. Para que este proceso tenga lugar es preciso que intervenga la actividad ferrioxidasa de la CP y pase el Fe²⁺ a Fe³⁺ que será captado por la Tf^(47,48). Si la CP no funciona adecuadamente se produce un atesoramiento de Fe por imposibilidad de su liberación⁽⁴⁸⁾.

5) Regulación del contenido de Fe del organismo. Los mecanismos de regulación son de dos tipos, uno general que regula la absorción intestinal y

otro a nivel intracelular de adaptación. En todos ellos es fundamental el sistema IRE-IRP (iron-responsive element-iron regulatory proteins).

El contenido de Fe intracelular regula este sistema. En caso de ferropenia las IRP-1 y la IRP-2 se unen a los IRE, regiones situadas en 3' o 5' del ARN-m de las moléculas implicadas en el metabolismo férrico. Cuando se une en la región 3' estabiliza el ARN-m y provoca que aumente la proteína (de esta manera aumentan en caso de ferropenia el TfR, FPN1, DCT1, etc.). En región 5' provoca que se inhiba la síntesis de la proteína, como se explicó anteriormente.

ALTERACIÓN GENÉTICA

La era de la investigación genética en la Hemocromatosis comienza con el descubrimiento de Simón y col.⁽⁴⁹⁾ de la estrecha relación de este desorden y el HLA antígeno A3 y B14. Esto fue confirmado por muchos investigadores y no solo esto sino que asignaron el gen causante de la HH en el brazo corto del cromosoma 6, cercano a la región HLA clase I, así como también permitió la identificación de hermanos con riesgo de sobrecarga de hierro.

Posteriormente con los estudios de Feder y col. en 1996⁽⁵⁾, se demostró que el análisis de la mutación del gen para la HH puede reemplazar el análisis de HLA, y en ese mismo año se clonó el gen responsable de la HH (gen HFE) empleando una estrategia de posición clonal⁽⁵⁾.

Este gen está localizado a unas 4 megabases del HLA-A, en el brazo corto del cromosoma 6 (6p22) y se extiende a lo largo de 12 kilobases (Kb) de ADN genómico, entre D6s2238 y D6s2241 (fig. 3).

El gen HFE contiene 7 exones, el último de los cuales no es codificante y la región 5' promotora de este gen que es relativamente rica en GC, carece de las secuencias TATA y CAAT. Este gen transcribe una molécula de unas 4 Kb y aunque se expresa con niveles bajos en muchos tejidos, en el hígado y en el intestino delgado los niveles de su expresión son más elevados (fig. 4).

Desde su identificación, se consideró el gen HFE como el candidato para ser el responsable de la HH puesto que un porcentaje elevado de pacientes eran homocigotos para una mutación que causa la sustitución de un residuo de cisteína por uno de tirosina en la posición 282 (C282Y).

Esta sustitución es el resultado del cambio de una guanina por una adenina en el nucleótido 845 del gen HFE.

Figura 3: Posición clonal del gen candidato a la HH.

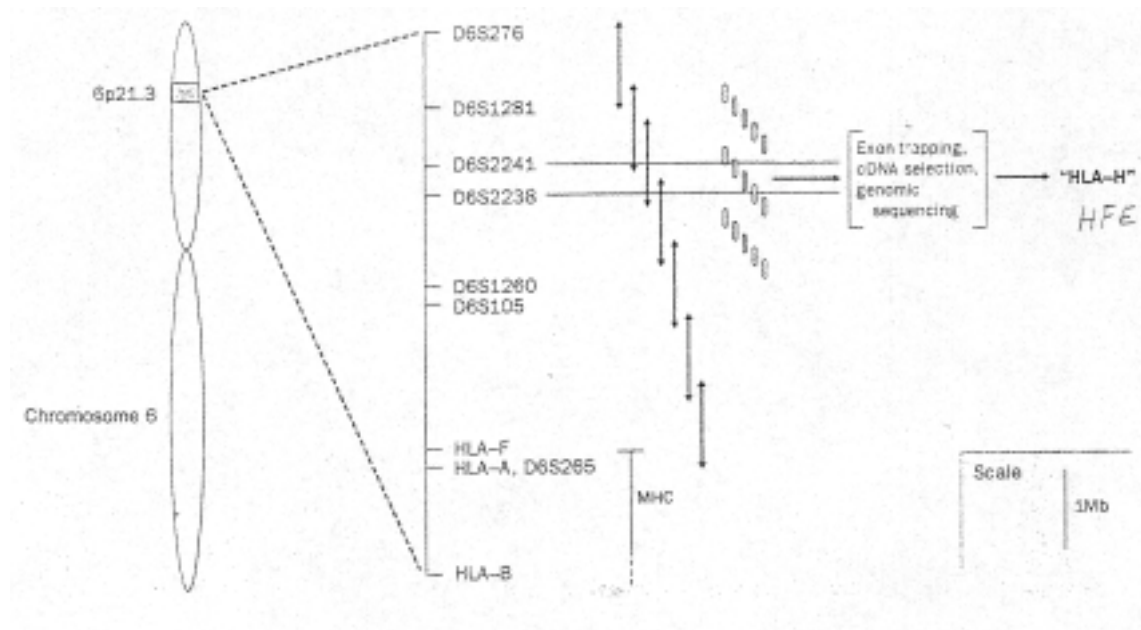


Figura copiada de la referencia 5.

Figura 4: Estructura del gen HFE.

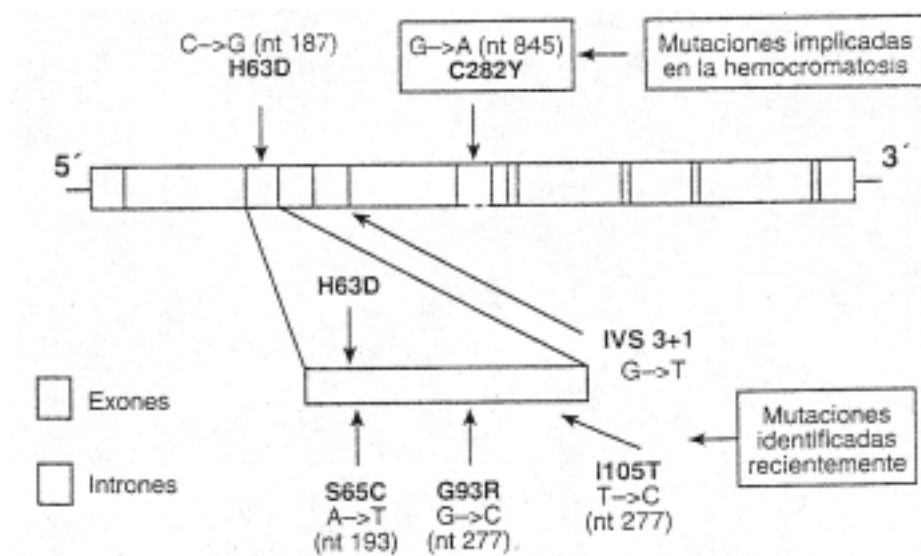


Figura copiada de la referencia 81

Numerosos estudios han confirmado que la mutación C282Y es la más prevalente en la HH. Sin embargo, la frecuencia de esta mutación varía en las distintas poblaciones estudiadas, tiene una alta prevalencia en pacientes caucásicos, de origen irlandés o escocés. En pacientes australianos la mutación aparece en el 100% de los pacientes⁽¹¹⁾, 90% en pacientes del norte de Europa^(2,8-12) y 83% en dos series de pacientes norteamericanos^(5,9). Sin embargo, en el sur de Europa, la mutación C282Y aparece en el 64-76% de pacientes que presentan HH^(13,14). Las tasas más bajas de mutación en el sur de Europa sugieren la posibilidad de que la HH en estas áreas tenga un defecto molecular adicional o que es más heterogénea que la reportada en el norte de Europa.

En el gen HFE se ha identificado una segunda mutación, el cambio de una citosina por una guanina en la posición 187 que conlleva a la sustitución de una histidina por un ácido aspártico en la posición 63 (H63D). Esta mutación H63D aparece en la población general, pero presenta una frecuencia más elevada en pacientes con HH, por lo que podría tratarse de una variante frecuente que en cooperación con otros factores genéticos o ambientales aumentará el riesgo de desarrollar un atesoramiento de hierro.

Recientemente, se han descrito cuatro nuevas mutaciones en el gen HFE. En la primera y más frecuente de ellas hay una sustitución de una alanina por una timina en la posición 193 que da lugar al cambio de una serina por una cisteína en el codón 65, localizado en el exón 2 del gen HFE (S65C)⁽⁵⁰⁾. Esta mutación que aparece en el 2,5% de los cromosomas control, se ha detectado en el 8% de los cromosomas de pacientes con el perfil típico de HH, en los que se ha descartado la presencia de C282Y y de H63D⁽⁵⁰⁾.

Estos datos implican a la mutación S65C en el desarrollo de HH con un fenotipo moderado.

La segunda mutación⁽⁵¹⁾, identificada en un paciente portador de H63D, se localiza en el segundo exón y causa la sustitución de una isoleucina por una treonina en el codón 105 (I105T). La tercera, localizada también en el exón 2, conlleva el cambio de glicina por arginina en el codón 93 y se ha evidenciado en un portador de C282Y⁽⁵¹⁾. La última mutación identificada en un paciente portador de C282Y, altera el proceso de “splicing” del mRNA porque causa la pérdida del exón 3. Se trata del cambio de un nucleótido invariable localizado al inicio del tercer intrón⁽⁵²⁾. En la población control no se ha detectado la existencia de ninguna de estas tres últimas variantes. Estas mutaciones se presentan en muy poca proporción en los pacientes con HH.

La prueba formal del compromiso del gen HFE en la HH ha sido la producción del ratón “knock-out” para dicho gen⁽⁵³⁾. Este ratón presenta una saturación de la transferrina elevada y un incremento en los niveles de hierro hepatocelular, similares a los que se presentan en los pacientes afectados de HH.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ABSORCIÓN DEL HIERRO

¿Cómo la mutación encontrada en estos pacientes causa la pérdida de la regulación normal de la absorción de hierro y la progresiva sobrecarga de este?

Feder y col.⁽⁵⁾ que identificaron el gen HFE, postularon una teoría según la cual por analogía de la función de otras moléculas clase I, la mutación

C282Y podría romper un puente disulfuro existente en el dominio $\alpha 3$ de la proteína HFE que impediría la unión de la proteína mutante con la $\beta 2$ -microglobulina y su transporte y presentación a la superficie de la célula, que es necesaria para el normal funcionamiento del control de la absorción de hierro (fig. 5) En un estudio posterior han confirmado que sus predicciones eran ciertas al demostrar la incapacidad de la proteína HFE con la mutación C282Y, de asociarse con la $\beta 2$ -microglobulina endógena en células embrionarias de riñón transfectado con el DNA mutante^(16,54).

Se ha demostrado además que la proteína HFE salvaje expresada en células COS-7 transfectadas se asocia con la $\beta 2$ -microglobulina y es transportada a la superficie celular, mientras que la proteína mutante carece de estas capacidades⁽⁵⁵⁾.

Una prueba de que la mutación C282Y es causante de la HH es el modelo animal (ratón knock-out) que carece del gen de la $\beta 2$ -microglobulina. Este ratón desarrolla un tipo de atesoramiento de hierro idéntico al que sucede en la HH en el hombre^(53,56).

En cuanto a la mutación H63D, la sustitución ocurre en el dominio $\alpha 1$ de la molécula y no interfiere en su interacción con la $\beta 2$ -microglobulina, según demuestran los estudios efectuados en células embrionarias de riñón transfectadas con el DNA correspondiente a H63D (fig. 5).

Figura 5: Teoría de la unión de la β_2 -microglobulina a la membrana plasmática y la posición de las mutaciones de la HH.

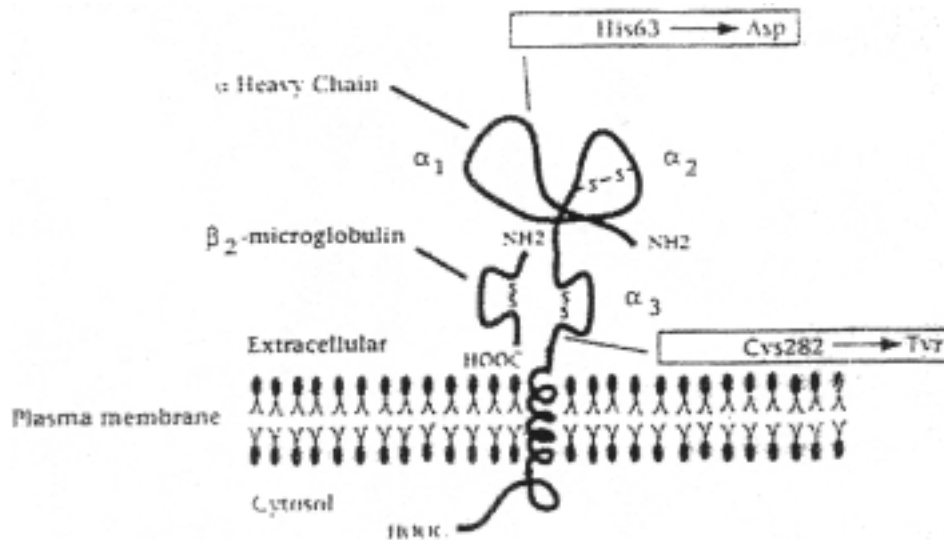


Figura copiada de las referencia 5 y 23.

Su transporte intracelular, su procesamiento y su expresión en la superficie de las células COS-7 es similar a la de la proteína salvaje. El papel de esta proteína mutante en la desregulación de la absorción de hierro debería desarrollarse a través de un mecanismo distinto del que ocurre cuando existe la mutación C282Y⁽⁵⁵⁾.

A partir de la información contenida en el DNA se ha deducido que la proteína HFE posee 343 aa, repartidos en tres dominios extracelulares, una región transmembránica y una pequeña cola citoplasmática.

Teniendo en cuenta la similitud de la proteína HFE a las moléculas de clase I del sistema MHC y el hecho de que no posee ningún dominio que le permita unirse directamente al hierro, es lícito pensar en distintas funciones que la

proteína HFE podría llevar a cabo: transducción de señales, transporte de péptidos o interacción con otras proteínas que se unen al hierro.

Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado una localización intracelular y perinuclear de la proteína HFE en las células de las criptas de las vellosidades del intestino delgado⁽⁵⁷⁾. En situación normal, si hay altos niveles de hierro sérico se incrementa el receptor de transferrina y la transferrina que entra a la cara basal de los enterocitos de la cripta duodenal, todo esto mediado por el HFE, y cuando estos enterocitos suben a lo alto de las vellosidades (villus) disminuye la producción del DMT-1 para que se absorba menos hierro⁽²³⁾. (fig. 6).

En cambio cuando está presente el producto de la mutación C282Y, la proteína HFE, perjudica la unión del hierro al receptor de transferrina y la transferrina, que no entran a la cara basal del enterocito de la cripta duodenal, por lo tanto hay poco hierro dentro del enterocito y da una falsa señal de que la cantidad de hierro en el cuerpo es baja. Estos enterocitos migran al tope de las vellosidades (villus), incrementando la producción de DMT-1 y se absorbe más cantidad de hierro⁽²³⁾. (fig. 6)

Figura 6: Teoría propuesta sobre la absorción de hierro y función de la proteína HFE en los enterocitos de las vellosidades intestinales.

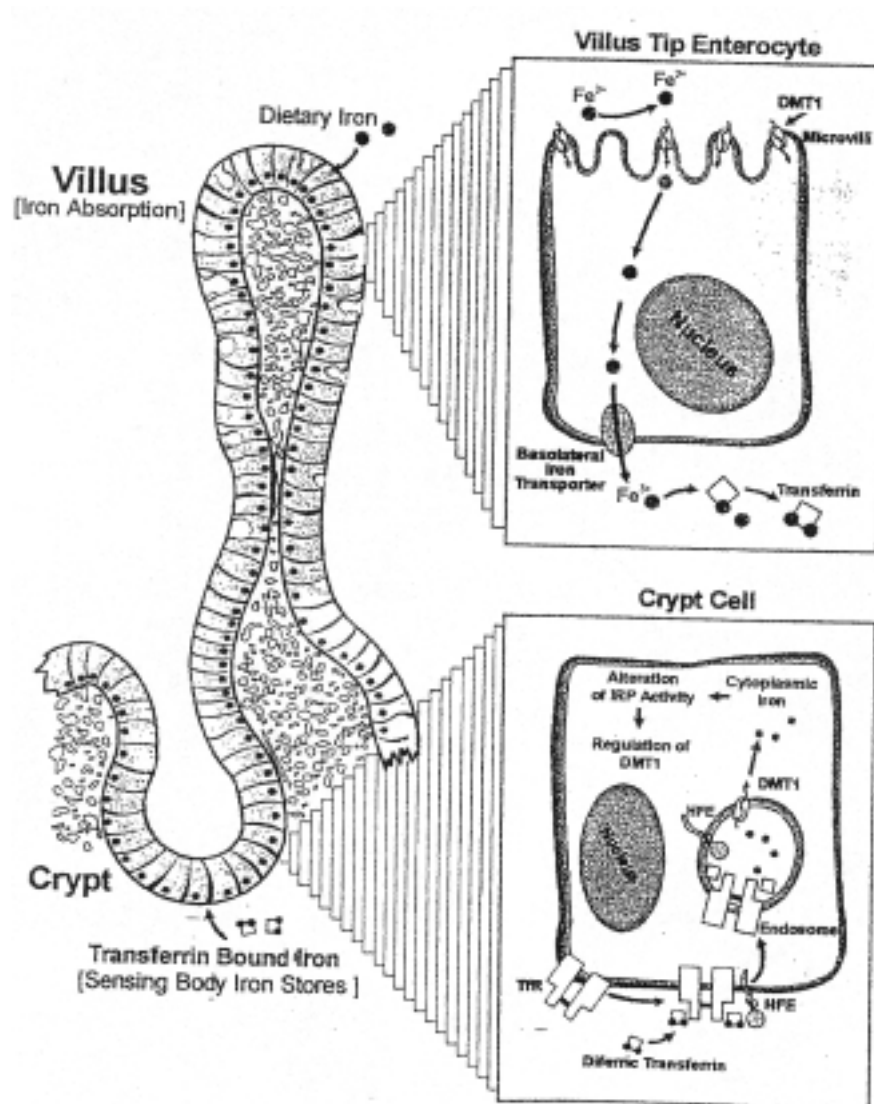


Figura copiada de la referencia 23.

EPIDEMIOLOGÍA

La HH es el desorden genético autosómico recesivo más común en individuos de raza caucásica y de origen céltico pero puede variar entre los diferentes países y dentro de un mismo país. Esta diferencia se debe a varios motivos: en primer lugar hay diversos tipos de estudios (población general, donantes de sangre, pacientes, estudios de autopsia). Muchos estudios han sido realizados con diferentes métodos y diferentes criterios diagnósticos como se muestra en la tabla 1⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, la prevalencia media es de 2 a 5 por 1000 individuos de la población caucásica y de origen céltico. Es más frecuente en individuos del norte de Europa y sus descendientes, particularmente los de origen céltico.

También hay diferencias dentro de un mismo país debido a las diferentes áreas geográficas y los diferentes grupos étnicos, ya que todos los estudios han observado mayor prevalencia en individuos de raza blanca, de origen caucásico y céltico. Un ejemplo es la tabla 2⁽⁶¹⁾, donde podemos ver la variación de la frecuencia de HH en 3 áreas geográficas de Suecia y en 3 grupos étnicos en Canadá.

Tabla 1 Prevalencia de Hemocromatosis Hereditaria en diferentes estudios.

Región o país	referencia	nº pat. con HH/ total	tipo de estudio	prevalencia (%) intervalo de confianza
Estudios de población general:				
Jamtland, Suecia	Olsson y col.	3/623	empleados gubernamentales, masc. 30-39 a	0,48(0,099-1,40)
Finlandia	Karlson y col.	8/22.070	programa de salud masc y fem >15 a.	0,05(0,016-0,071)
Australia	Leggett y col.	7/1968	empleados de banco y seguro. masc y fem	0,36(0,14-0,36)
Reykjavik, Islandia	Jonsson y col.	4/1887	masc y fem, 25-74 a. estudio randomizado	0,21(0,058-0,54)
Malmö, Suecia	Lindmark, Eriksson	0/941	masc 55 a estudio randomizado	0(0-0,39)
Goteborg, Suecia	Hallberg y col.	0/1660	masc. 50-55 a. estudio randomizado	0(0-0,22)
Donantes de sangre				
Utah, USA	Edwards y col.	26/5840	donadores masc.	0,45(0,32-0,60)
Milán, Italia	Velati y col.	2/976	donadores masc.	0,2(0,025-0,74)
Fyn, Dinamarca	Wiggers y col.	9/2417	donadores masc.	0,37(0,17-0,71)
Reino Unido	Tanner y col.	5/1800	donadores	0,30(0,09-0,65)
Pacientes ingresados en hospital				
Estocolmo, Suecia	Hallberg y col.	9/11920	masc.	0,08(0,035-0,14)
Jamtland, Suecia	Olsson y col.	11/4700	pacientes masc y fem y donadores de sangre	0,24(0,12-0,42)
Clínica Mayo, Rochester, USA	Balan y col.	4/12258	pacientes masc y fem	0,03(0,009-0,084)
Kaiser Oakland, USA	Baer y col.	8/3977	masc. >30 a.	0,20(0,087-0,40)
Estudios de Autopsias				
Glasgow, Escocia	MacSeween, Scott	41/21565	autopsias, 1900-1969 masc y fem	0,19(0,14-0,26)
Malmö, Suecia	Lindmark, Eriksson	8/8834	autopsias 1971-1979 masc	0,09(0,039-0,18)

Copiado de la referencia 60.

Tabla 2 Variación estimada de la frecuencia de Hemocromatosis Hereditaria en 3 áreas geográficas de Suecia y en 3 grupos étnicos de Canadá.

	sexo	pacientes estudiados	tipo de estudio	frecuencia de pacientes homocigotos para la mutación C282Y
Áreas geográficas de Suecia:				
Central-Ostersund	masc.	718	poblacional	0,005
Sur-Malmö	masc.	8834	autopsias	0,001
Este-Estocolmo	masc.	11920	poblacional	0,001
Oeste-Goteborg	masc.	1660	poblacional	0
Grupos étnicos de Canadá				
Caucásicos		1105	poblacional	0,003
Indios americanos		1407	poblacional	0
nativos		310	poblacional	0

Copiado de la referencia 61.

GRUPO ÉTNICO

En múltiples estudios se observa mayor prevalencia de la enfermedad en caucásicos de origen celta. Por ello, Simón y col. ⁽⁴⁹⁾ plantearon en 1980 la hipótesis de que la mutación genética se encontraba en forma ancestral en el pueblo celta, que colonizó inicialmente el centro y oeste de Europa alrededor del año 1000 DC y luego se dispersa a Bélgica, UK, Irlanda, España, Escandinavia y este de Europa. Posteriormente, los descendientes celtas migraron a Australia, Norteamérica, lo que podría explicar la prevalencia de HH en estos países.

Esta hipótesis no se ha vuelto a plantear desde entonces. Sin embargo, Edwars y col. ⁽¹⁾ ya observaron que la mayoría de los enfermos con HH eran blancos y procedentes del norte de Europa. Smith y col. ⁽⁶⁰⁾ en un estudio en

Massachusetts sobre la prevalencia de HH, sugirieron que la asociación de HH con el origen ancestral céltico es estadísticamente significativa, por lo que nuevos estudios de la mutación genética en estas poblaciones podría confirmar esta hipótesis.

SEXO

En todos los estudios realizados en diferentes países se observa una mayor frecuencia de HH en el sexo masculino⁽⁶¹⁾. (tabla 3) Sin embargo, no se sabe con exactitud si es que hay una diferencia en la frecuencia del diagnóstico entre hombres y mujeres, enmascarado en el sexo femenino por factores fisiológicos tales como menstruaciones y embarazos que contribuyen a que exista una menor cantidad de hierro en las mujeres o bien es una diferencia real, pero todos los estudios concluyen con una diferencia estadísticamente significativa a favor de una mayor frecuencia de HH en el sexo masculino en una relación de 3:1.

EDAD

La edad en la cual se presenta la HH no está bien definida, ya que hay varios tipos de Hemocromatosis. La Hemocromatosis neonatal que se presenta al momento de nacer con una mutación diferente a la ya comentada, la Hemocromatosis Hereditaria Juvenil que aparece en la segunda y tercera década de la vida, pero se presenta en personas con otra mutación, y la Hemocromatosis Hereditaria del adulto, que aunque la presentación más frecuente es entre la 4ª y 5ª década de la vida esto depende de factores ambientales tales como la ingesta de hierro, y en

mujeres se presenta más tardíamente por los factores fisiológicos de menstruaciones y embarazos. Por lo tanto, la edad en la que se presenta la HH generalmente es entre la 4ª y la 5ª década de la vida, es rara antes de los 20 años y afecta más a hombres que a mujeres jóvenes.

Tabla 3 Proporción Varones/Hembras en sujetos con Hemocromatosis Hereditaria en 14 estudios.

Autor	año	Nº pacientes con HH	Nº de pacientes masculinos	Proporción V:H
Bomford W	1976	111	110	110:1
Sheldon	1935	311	295	18:1
Panajotopoulos	1989	67	62	12:1
Finch	1955	787	711	9:1
Wiggers y col.	1991	10	9	9:1
Niederau y col.	1985	163	145	8:1
Porto y col.	1989	17	15	7:1
Simon y col.	1977	97	85	7:1
Milman	1991	179	140	4:1
Saddi, Feingold	1974	96		4:1
Powell y col.	1990	91	61	2:1
Adams y col.	1991	93	60	2:1
Czink y col.	1991	13	8	1,6:1
Edwards y col.	1992	205	127	1,6:1

Copiado de la referencia 61.

DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LA MUTACIÓN

La frecuencia de la mutación C282Y es muy alta en individuos del noroeste de Europa, particularmente en personas de la costa oeste de Gran Bretaña, el Reino Unido, Irlanda en donde al menos se presentan 10 a 20% de heterocigotos para esta mutación en la población estudiada. Esta mutación es menos frecuente y aparece en 2 a 4 % en el sur y este de Europa. Es muy rara en la población indígena de África, América Central, y sur América, este de Asia, e islas del Pacífico⁽⁶¹⁾. (tabla 4)

La mutación H63D tiene una distribución global similar a la de la mutación C282Y. Es más frecuente en Europa, Asia Menor, e India, y rara en África, América Central y Sur América. La mutación H63D es más común en la población general que la mutación C282Y, encontrándose en 15- 40 % de la población europea.

En la tabla 5⁽⁶¹⁾ vemos en resumen 10 estudios de pacientes con HH, en donde podemos observar que coincide con los hallazgos de la variación geográfica de la mutación C282Y. Los pacientes con diagnóstico de HH que son homocigotos para esta mutación se presentan entre 60 y 100%, encontrándose altos porcentajes de homocigotos en el norte de Europa y sus descendientes, y más bajos en el sur de Europa. Sin embargo, en un reciente estudio poblacional realizado en Busselton en el oeste de Australia por Olynyk y col.⁽⁶²⁾ de 3011 individuos estudiados solo 16 eran homocigotos para la mutación C282Y, lo que podría hacer pensar que la penetrancia clínica de la mutación puede ser baja.

Tabla 4 Prevalencia Global de las mutaciones del gen HFE.

Población	nº de sujetos estudiados	frecuencia alélica mutación C282Y (%)	frecuencia alélica mutación H63D (%)
Reino unido	413	6,4	12,8
Noruega	94	6,4	11,2
Dinamarca	37	9,5	12,2
Finlandia	38	0	11,8
Rusia	154	1	10,4
Alemania	115	3,9	14,8
Italia	91	0,5	12,6
España	78	3,2	26,3
Grecia	196	1,3	13,5
Arabia saudí	118	0	8,5
Africa	521	0	2,6
India	215	0,2	8,4
Asia	242	0	1,9
Australia	322	0	0,2
Suramérica	228	0,7	2,6

Copiado de la referencia 23.

Tabla 5 Frecuencia de las mutaciones del gen HFE en pacientes con Hemocromatosis Hereditaria, sumario de 10 estudios.

autor, país nº pac.	Homocigot o C282Y	Heterocig oC282Y	Doble heterocigoto C282Y/H63D	Heterocigot o H63D	Homocigot o H63D	Normal
Feder y col. USA 178	148(83%)	1(0,6%)	8(4%)	7(4%)	1(0,6%)	13(7%)
Beutler col.USA 147	121(82%)	2(1,5%)	8(6%)	4(3%)	2(1,5%)	10(7%)
Barton col USA 74	44(60%)	11(15%)	4(6%)	6(8%)	3(4%)	6(8%)
Adams col Canada 128	122(95%)	2(2%)	0	0	0	4(4%)
Jazwinska col Australia 112	112(100%)	0	0	0	0	0
Consortium Reino Unido 115	105(91%)	1(1%)	3(3%)	0	1(1%)	5(4%)
Cardoso col Suecia 87	80(93%)	1(1%)	3(4%)	1(1%)	1(1%)	1(1%)
Jouanolle col Francia 65	59(91%)	0	3(5%)	2(3%)	1(1,5%)	0
Borot col Francia 94	68(72%)	4(4%)	4(4%)	8(9%)	2(2%)	9(9%)
Calella col Italia 75	48(60%)	2(3%)	5(7%)	3(4%)	1(1%)	16(21%)
Total 1076	907(84%)	24(2%)	38(3,5%)	31(3%)	12(1%)	64(6%)

Copiado de la referencia 23.

ESTUDIOS DE LAS MUTACIONES DEL GEN HFE EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

Varios grupos han estudiado el gen HFE en la población española. La frecuencia de la mutación C282Y en la población control se ha estimado en un 3-4,4%, siendo estas cifras similares a otras zonas de Europa. Estos estudios de frecuencia alélica permiten predecir, basados en el equilibrio de Hardy-Weinberg, que 1 de cada mil personas sería homocigoto para la mutación C282Y y que los portadores de la mutación serían 1 de cada 17 individuos⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la HH aparecen discrepancias, pero podrían ser metodológicas. En dos estudios realizados en el área de Barcelona⁽¹⁵⁾, la presencia de una homocigocia para la mutación C282Y o una doble heterocigocia era responsable del 75-90% de los casos, mientras que un estudio realizado en Cantabria era solo del 73%⁽⁵⁸⁾. Podría tratarse de diferencias geográficas reales, pero hay que tener en cuenta que la metodología utilizada en la definición de HH no fue la misma, ya que en el último estudio la HH se estableció por criterios clínicos y no mediante biopsia hepática, lo que podría justificar las diferencias encontradas.

Para diagnosticar una HH es preciso que el índice de atesoramiento de hierro en hígado (cantidad de hierro/edad) sea $>1,9$ o que la tinción de hierro sea superior a 3+ o 4+ de acuerdo a los criterios de Scheuer⁽⁵⁹⁾. También se ha utilizado el criterio de la cantidad de hierro eliminado mediante sangrías. Sin embargo, este último aspecto puede ser confuso sino se añade un criterio de temporalidad.

CLINICA: SINTOMAS Y SIGNOS

El defecto genético en la HH está presente al nacimiento, pero los síntomas clínicos y los signos de la enfermedad raramente aparecen antes de la edad adulta o en algunas ocasiones pueden no aparecer. Hacen falta años de incremento en la absorción del hierro de la dieta y acumulación en los tejidos para que se produzca el daño tisular y los síntomas clínicos.

Por lo tanto, la enfermedad podría clasificarse en tres estadios clínicos:

Estadio I: HH sin sobrecarga de hierro

Estadio II: HH en la que hay sobrecarga de hierro pero no hay morbilidad

Estadio III: HH con sobrecarga de hierro y con morbilidad clínica⁽²³⁾.

Los síntomas y signos de HH son inespecíficos y ocurren en la fase tardía de la enfermedad, por lo que el 75% de los pacientes son asintomáticos en las fases tempranas de la enfermedad. La razón más importante para identificar individuos con HH en las fases tempranas, cuando todavía son asintomáticos y no se han producido daño a los tejidos, es lograr una esperanza de vida normal, porque si esperamos a que se produzcan signos y síntomas fácilmente reconocibles la enfermedad está avanzada y el daño a los tejidos es irreversible, lo que provocará una morbilidad importante, pérdida de la productividad, alto costo de cuidados médicos incluyendo trasplante hepático.

La clásica descripción de la “diabetes bronceada” es una presentación muy tardía y poco común de la enfermedad. Se presenta solo en 8% de los pacientes. Adams y col.^(26,63) revisaron una serie de 195 pacientes con HH en la universidad de Ontario Canadá y en la mayoría de los casos los

pacientes visitaban al médico por primera vez por una enfermedad incidental no asociada a la HH.

Los síntomas tempranos son fatiga, astenia, artralgias, e impotencia y los signos físicos artropatía, hepatomegalia, hipogonadismo, pigmentación de la piel e insuficiencia cardíaca congestiva (fig. 7).

Figura 7: Síntomas más frecuentes en los pacientes con HH

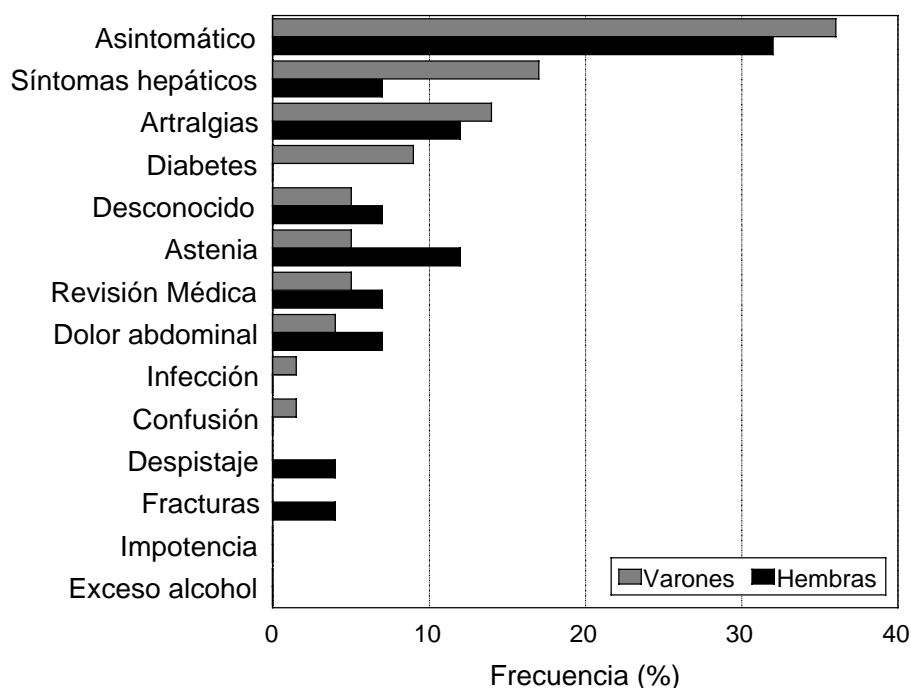


Figura copiada de la referencia 63.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

La hepatomegalia continua siendo un signo clínico común en la HH, la esplenomegalia y otras complicaciones de la enfermedad hepática tales como ascitis, edema e ictericia son menos frecuentes.

El diagnóstico precoz de esta enfermedad antes del desarrollo de cirrosis permite a estos pacientes una supervivencia prolongada. En el análisis

multivariado de factores pronóstico que realizaron Adams y col.^(63,64) demostraron que la cirrosis es el factor clínico que más afecta a la supervivencia (fig. 8). Muchos pacientes tienen además hepatitis viral crónica, lo que también disminuye la supervivencia.

La consumición excesiva de alcohol en pacientes con HH también puede disminuir la supervivencia, como demostró este mismo análisis multivariado.

Figura 8: Supervivencia acumulada en pacientes con HH, con y sin cirrosis.

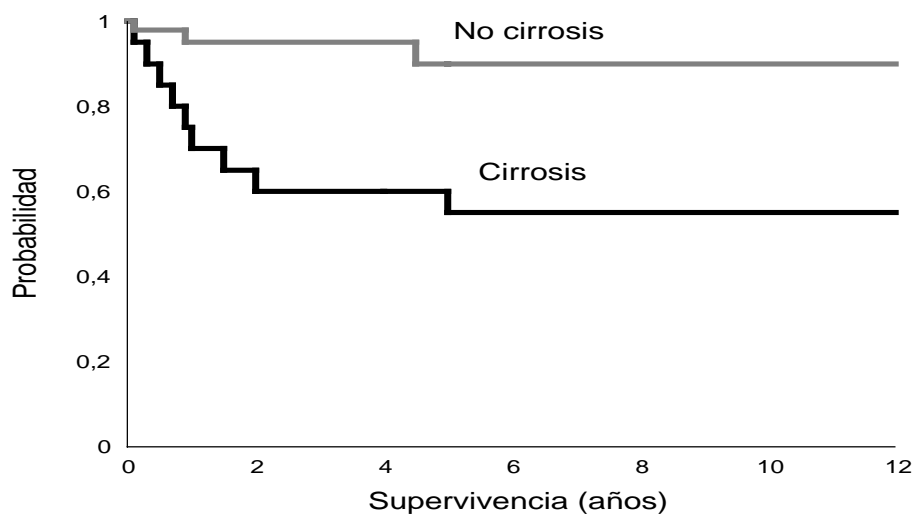


Figura 8 copiada de la referencia 63.

Las anomalías en los niveles de las transaminasas son usualmente medias y pueden estar presentes en 30 a 50 % de los pacientes. Las sangrías pueden prevenir el desarrollo de cirrosis y disminuir las anomalías de las transaminasas. Sin embargo, no se ha demostrado que esta depleción de hierro pueda revertir la cirrosis.

En la HH, en contraste con la sobrecarga de hierro por otras circunstancias, la acumulación de hierro ocurre en los hepatocitos y sólo en un estadio tardío de la enfermedad se acumula hierro en las células de Kupfer, en

macrófagos y en células del epitelio biliar. Además hay un alto porcentaje de saturación de hierro y de circulación de transferrina antes de que se acumulen grandes cantidades de hierro. El depósito de hierro en los hepatocitos y en las células del parénquima de otros órganos puede ocurrir como consecuencia de la saturación de transferrina, una vez que ésta, está saturada.

Aunque el mecanismo exacto de la hepatotoxicidad y la fibrogénesis inducida por el metal no está del todo clara, parece ser que la concentración de hierro por si misma es primariamente responsable. Una de las teorías desarrolladas por Britton⁽⁶⁵⁾ considera que está relacionada con la peroxidación de las organelas de la membrana inducida por el hierro. Por otro lado, Piatrangelo⁽⁶⁾ ha sugerido un efecto directo del hierro en la síntesis de colágeno en el hepatocito.

ARTROPATÍA

La artritis es una característica común de la HH. La manifestación más importante es una osteoartritis degenerativa de las articulaciones metacarpofalángicas. Menos frecuentemente se ha asociado a condrocalcinosis u osteopenia. La artritis afecta la calidad de vida de estos pacientes y desafortunadamente una vez que se establece la enfermedad, la terapia de depleción de hierro no afecta el curso clínico de la artritis, solo es posible dar tratamiento con antiinflamatorios.

ENFERMEDAD CARDÍACA

En la serie de Adams y col.⁽⁶³⁾ de 195 pacientes con HH encontraron que de 20 a 30 % de los pacientes presentaban insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas y el síntoma predominante era la disnea. Generalmente, la terapia de depleción de hierro produce una mejoría de la función cardíaca. Sin embargo, muchos de estos pacientes presentan arritmias cardíacas durante las cirugías mayores lo que motiva que estos pacientes tengan morbilidad perioperatoria en los trasplantes de hígado.

ENDOCRINOPATÍA

La diabetes es una complicación tardía de la enfermedad y está usualmente asociada a cirrosis. Su incidencia disminuye significativamente con el diagnóstico precoz. Algunos estudios consideraban que era debido a los depósitos de hierro en las células de los islotes pancreáticos. Sin embargo, estudios del metabolismo de la insulina han demostrado que muchos pacientes con HH tienen elevado los niveles de insulina en sangre con resistencia a la insulina, similar a la que se presenta en pacientes con diabetes tipo II. Cuando ya está establecida la diabetes, la terapia de depleción de hierro usualmente no la afecta.

La impotencia es uno de los síntomas más frecuentes, observándose atrofia testicular en 12% de los casos de la serie de Adams de 195 pacientes. Una de las terapias más utilizadas para el tratamiento de la impotencia es la administración de testosterona, pero tiene un potencial riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma en los pacientes cirróticos.

El perfil típico del paciente con HH ha cambiado. Hoy en día cada vez son más los pacientes asintomáticos, en los cuales el diagnóstico se hace antes de que haya daño en los diferentes órganos.

Aquellas personas homocigotas para la mutación C282Y y con los factores ambientales que pueden aumentar o disminuir la absorción de hierro, tales como una ingesta de hierro aumentada, sexo y edad, desarrollarán sobrecarga de hierro o enfermedad clínica. La penetrancia del fenotipo de sobrecarga de hierro en los que son heterocigotos no es tan importante como en la de los homocigotos. Numerosos estudios sugieren que alrededor del 85% de los homocigotos C282Y desarrollarán sobrecarga de hierro clínicamente significativa. También se ha observado, sobretodo en el sur de Europa, pacientes con HH que no tienen ninguna de estas 2 mutaciones.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

El paciente típico, varón de edad media con cirrosis bronceada, diabetes, insuficiencia gonadal y trastornos cardíacos sería un diagnóstico en la fase tardía de la enfermedad, cuando ya el daño a los tejidos es irreversible. De hecho, el diagnóstico de HH cuando hay síntomas clínicos, puede ser considerado en pacientes que presenten astenia, artralgias, y elevación de las transaminasas no explicadas por otras causas.

Hasta el descubrimiento del gen HFE el diagnóstico de HH requería la demostración de sobrecarga de hierro en ausencia de otras causas, con los siguientes criterios en la biopsia hepática:

- a.- Una concentración de hierro hepático $>80\mu\text{mol}$ ($4500\mu\text{g}$)/g de peso seco.
- b.- Un índice de atesoramiento de hierro hepático IHH $>1,9$ (concentración de hierro en tejido hepático seco dividido por la edad).
- c.- Grado III y IV de depósito de hierro por la clasificación de Scheuer^(59,23), la cual mide la cantidad y la localización de los depósitos de hierro en hígado.

Sin embargo, antes de realizar la biopsia hepática se podía sospechar el diagnóstico de HH por las alteraciones del metabolismo férrico como son aumento de la saturación de transferrina, ferritina, y de hierro sérico.

Saturación de transferrina: el valor normal es de 30-40 %, en la HH este parámetro es la llave diagnóstica, la cual refleja la anormalidad metabólica básica, es el test más sensible para la identificación de la HH. Edwards &

Kushner⁽⁶⁶⁾ mostraron que en estos pacientes la saturación de transferrina es superior al 50% en hombres y 45% en mujeres. La saturación puede disminuir con la inflamación y se incrementa con la citolisis hepática.

Ferritina Sérica: su valor oscila entre 10-300 µg/ml, siendo el valor más alto en hombres que en mujeres. Cuando la ferritina está elevada, refleja un exceso de hierro en los tejidos. Elevaciones muy importantes, mayores de 1000 µg/ml, sugiere la posibilidad de fibrosis hepática, especialmente si está asociada a hepatomegalia y transaminasas elevadas. En sobrecarga de hierro por otras causas que no sean la HH, los niveles de ferritina están usualmente incrementados en proporción al exceso de hierro. Se considera elevada cuando es mayor de 350 µg/ml en el hombre y 150 µg/ml en la mujer.

Hierro Sérico: su valor normal es de 20 µmol/l. El nivel en la sobrecarga de hierro es superior a 30 µmol/l. La interpretación de los niveles de hierro puede llevar a error por varios motivos: hay variación entre los laboratorios, fisiológicamente depende de un ritmo circadiano y hay un incremento de hierro con la ingesta de alimentos en la etapa post-prandial.

Otros procesos patológicos interfieren con los niveles de hierro. Por ejemplo, los procesos inflamatorios disminuyen el hierro sérico, mientras que la citolisis hepática lo incrementa. Por lo tanto, esta variabilidad y su escasa sensibilidad y especificidad limita su utilidad como un marcador de HH.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad se consideran criterios diagnósticos de HH las siguientes condiciones:^(67,68,69,85)

- a.- Un índice de atesoramiento de hierro hepático igual o superior a 1,9 ($\mu\text{mol Fe/gr}$ de tejido hepático seco/ por la edad del paciente).
- b.- Ser homocigoto para la mutación C282Y o doble heterocigoto, es decir heterocigoto para las dos mutaciones del gen HFE C282Y y H63D.
- c.- Cuando se necesita flebotomías de > 5 gr para deplecionar el hierro corporal sin inducir anemia, y sin que hayan otras causas de atesoramiento secundario de hierro.

CRITERIOS DE SOSPECHA

Se puede sospechar que existe HH cuando un paciente presenta uno o varios de estos síntomas clínicos, hepatopatía crónica, diabetes, impotencia, astenia, artralgias, infertilidad, cardiomiopatías y arritmias, por lo que en estos pacientes se debe realizar el estudio del metabolismo del hierro y si es positivo el estudio genético. En pacientes con hepatopatía también se deben descartar todas las causas de anomalía en el metabolismo férrico: marcadores de la hepatitis C y B, historia de alcoholismo, terapéutica previa de hierro, régimen transfusional por hemopatías, y estudio de porfirias.

También podemos sospechar que existe una HH en individuos asintomáticos o con los síntomas nombrados anteriormente que presenten un índice de saturación de transferrina ≥ 50 % y ferritina ≥ 450 $\mu\text{g/l}$ en dos determinaciones separadas por un intervalo de 3 meses, en ausencia de

cualquier otra causa de hemocromatosis secundaria. A estos pacientes se les debe practicar estudio genético.

Se pueden considerar con sospecha de HH aquellos individuos en los que se haya detectado en un estudio genético inicial (por ejemplo estudio familiar) homocigocia para la mutación C282Y o heterocigocia para las dos mutación C282Y y H63D. A estos pacientes hay que realizarles el estudio del metabolismo de hierro y solo en algunos casos la biopsia hepática (ver criterios de realización de biopsia hepática).

CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA HEPÁTICA

Actualmente el estudio genético nos permite diagnosticar numerosos casos de HH sin necesidad de practicar la biopsia hepática. Sin embargo, en otros casos en donde no es tan evidente el diagnóstico de HH es importante realizar la biopsia hepática para medir el grado de sobrecarga de hierro y calcular el índice de atesoramiento de hierro hepático (IHH). También la biopsia nos sirve como índice pronóstico ya que nos indica el grado de daño hepático que va desde la fibrosis hasta la cirrosis establecida.

Se ha observado que los pacientes con ferritina sérica $\geq 1000 \mu\text{g/l}$ presentan daño hepático. En una serie francesa⁽⁷⁰⁾ donde se analizó 197 pacientes con HH que eran homocigotos para la mutación C282Y y se midió las características bioquímicas para predecir la presencia de fibrosis hepática, encontraron que ninguno de los 94 pacientes con ferritina sérica $<1000\mu\text{g/l}$, transaminasas normales y sin hepatomegalia tenían fibrosis, en

cambio 52 de los otros 103 pacientes o sea el 50% con uno de los tres factores, ferritina elevada, transaminasas elevadas o hepatomegalia tenían fibrosis. Estos resultados se repitieron en una serie Canadiense con 113 pacientes, los niveles de ferritina séricos muy elevados $> 1000\mu\text{g/l}$, era un factor predictivo de fibrosis.

Se consideran candidatos para realizar biopsia hepática los pacientes con alteración del metabolismo del hierro y que presenten cualquier dato clínico (artropatía, diabetes, miocardiopatía, hepatomegalia) o alteración en la analítica hepática (hipertransaminasemia de más de 6 meses de evolución). También en los pacientes con alteración del metabolismo del hierro, pero analítica hepática normal y sin datos clínicos sugestivos de la enfermedad, en los que persiste la ferritinemia $\geq 1000\mu\text{g/l}$ en otra determinación practicada 6 meses después y en ausencia de cualquier otra causa de hemocromatosis secundaria (que incluya abstinencia etílica durante este período). Además, la biopsia hepática se puede realizar en aquellos pacientes con diagnóstico genético de HH que presenten hipertransaminasemia de más de 6 meses de evolución o ferritina $> 1000\mu\text{g/l}$ por la sospecha de daño hepático.

En los pacientes en que la biopsia hepática está indicada por otras causas con sospecha de hepatopatía de otro origen (alcohólica, vírica, déficit de α -1-antitripsina, porfirias, etc.) se debe determinar el índice de atesoramiento de hierro hepático, cuando además haya sospecha bioquímica o molecular de HH. No se consideran candidatos para realizar la biopsia hepática los individuos homocigotos para la mutación C282Y, y heterocigotos para las 2 mutaciones C282Y y H63D, que no presenten ni hipertransaminasemia ni

hiperferritinemia, o clínica sugestiva de manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. En estos pacientes la genética es indicativo de HH y la biopsia no es necesaria para confirmar el diagnóstico y se puede restringir para pacientes con evidencia de daño hepático, que tengan ferritinas $>1000\mu\text{g/l}$, hepatomegalia o transaminasas elevadas.

Tampoco se debe hacer la biopsia a pacientes que presenten alteraciones severas de la coagulación, plaquetas < 60.000 y tiempo de protrombina $<50\%$ o cualquier otra alteración clínica que la contraindique.

De manera que el mayor cambio en la estrategia diagnóstica posterior al descubrimiento de la mutación genética es que la biopsia solo se realiza cuando es necesaria, más para pronóstico que para diagnóstico. En ella se puede encontrar un incremento de depósitos de hierro de acuerdo a la clasificación de Scheuer y col.⁽⁵⁹⁾ con depósitos hepatocelulares de gránulos de hemosiderina, mostrando el típico gradiente del tracto portal a la zona centrolobulillar⁽⁷¹⁾.

Al hacer la biopsia se debe determinar la concentración de hierro hepático, que en individuos normales es de 0-30 ($\mu\text{mol Fe/gr}$ de peso seco hepático) y con esto calcular el índice de atesoramiento de hierro hepático, que se obtiene de dividir la concentración de hierro hepático (en μmol por gr de peso seco) por la edad en años. Este índice también discrimina entre los pacientes con HH de aquellos con sobrecarga de hierro por otras causas. En los sujetos normales generalmente es de 1,1 o inferior, en aquellos con enfermedad alcohólica o VHC oscila alrededor de 1,7, pero en los pacientes con HH es de 1,9 o superior.