

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

A Albillos

J Iborra

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno genético del metabolismo del hierro que causa sobrecarga férrica progresiva en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, corazón y otros órganos, lo que en último término resulta en insuficiencia funcional. La HH se transmite por herencia autosómica recesiva, y en la gran mayoría de pacientes es causada por mutación en el gen de la hemocromatosis, denominado HFE, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. La HH debe diferenciarse de aquellas enfermedades o situaciones que producen una sobrecarga adquirida o secundaria de hierro.

Se han identificado dos mutaciones del gen HFE en pacientes con HH: la C282Y (sustitución de cisteína por tirosina en el aminoácido 282) y la H63D (sustitución de histidina por aspartato en el aminoácido 63). En nuestro medio, aproximadamente un 90% de pacientes con HH son homocigotos para la mutación C282Y (homocigoto C282Y/C282Y) y un 5% presentan ambas mutaciones en estado heterocigoto (heterocigoto compuesto C282Y/H63D). En el 5% restante la enfermedad no se asocia a mutación en el gen HFE.

El gen HFE codifica la síntesis de una proteína transmembranosa, que se une al receptor de la transferrina y disminuye su afinidad por la transferrina. La distribución tisular de la proteína HFE es amplia, si bien predomina en los enterocitos y hepatocitos. La consecuencia de la mutación C282Y es la ausencia de expresión de la proteína HFE en la superficie de la célula, mientras que la de la mutación H63D es la alteración de la estructura terciaria de la proteína HFE. Resultado de ello es la absorción excesiva de hierro por la mucosa duodenal en cantidades superiores a las necesidades del organismo y el acúmulo progresivo del metal en las células epiteliales del hígado, hipófisis, páncreas y músculo cardíaco, provocando fibrosis e insuficiencia funcional. Cuando la concentración de hierro alcanza un valor umbral de 400 mm/g de tejido hepático seco se produce la fibrosis. La participación de otros factores (infección viral, alcohol) puede causar que la fibrosis aparezca antes de que la concentración hepática de hierro alcance dicho valor.

La HH es una de las enfermedades hereditarias más comunes, siendo la frecuencia alélica para la mutación C282Y del 6.8% y para la mutación

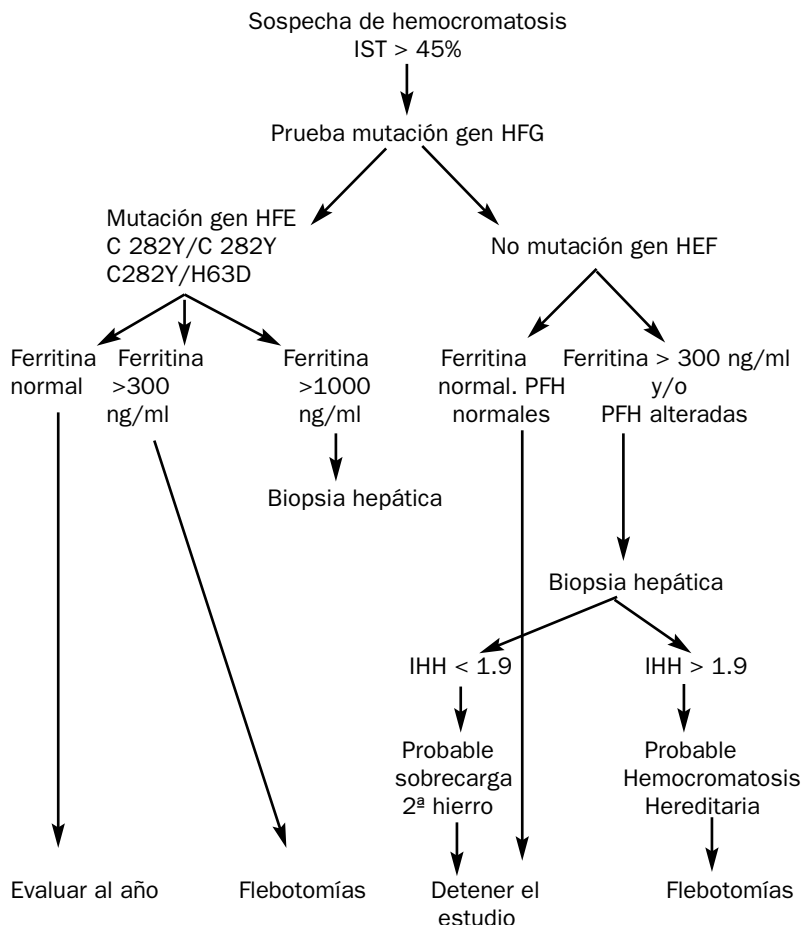
H63D del 17.6% en la población blanca occidental. Con la información actual, se cree que desarrollará sobrecarga progresiva de hierro el 80-90% de los homocigotos C282Y, pero sólo un 5% de los heterocigotos compuestos. Ello puede ser debido a la menor penetrancia de esta última mutación o a que condiciona un menor grado de absorción de hierro en relación a la edad. De hecho el grado de acúmulo de hierro en los pacientes con HH y genotipo C282Y/H63D es menor que en los C282Y/C282Y. Junto a estos factores genéticos, la expresividad clínica de la HH depende de otros que modifican la absorción o pérdida de hierro, como la dieta o las pérdidas fisiológicas (menstruación, embarazo) o patológicas de sangre. Debido a ello, la enfermedad se manifiesta más frecuente y precozmente en varones que en mujeres.

Si bien el acúmulo progresivo de hierro se produce en la HH desde el nacimiento, la sobrecarga férrica no suele alcanzar suficiente cuantía como para expresarse fenotípicamente hasta la adolescencia. Ello se traduce en un aumento en el índice de saturación de transferrina (IST) y en la concentración de ferritina sérica. Posteriormente la sobrecarga férrica se asocia a daño tisular y desarrollo de síntomas. En la actualidad cada vez se diagnostica un mayor número de pacientes precozmente, antes de que la sobrecarga férrica haya producido manifestaciones clínicas, al descubrirse una alteración en una determinación analítica realizada por otro motivo o en el curso de programas de detección familiar. Por este motivo, la proporción de pacientes con cirrosis o diabetes mellitus en el momento del diagnóstico se ha reducido en las últimas décadas del 84% y 55%, respectivamente, a menos del 10%. En los enfermos con cirrosis los síntomas más frecuentes son debilidad y letargia, dolor en hipocondrio derecho, artralgias, pérdida de la libido o impotencia, amenorrea y disnea de esfuerzo. Los signos físicos más comunes son la presencia de hepatomegalia, hiperpigmentación cutánea, pérdida del vello corporal, esplenomegalia, edema periférico, ictericia, ascitis, ginecomastia y artritis franca. La posibilidad de una HH hay que considerarla en todo paciente con hepatomegalia de origen no aclarado, hiperpigmentación cutánea, cardiomiopatía, diabetes, artritis o hipogonadismo.

DIAGNÓSTICO

El algoritmo diagnóstico se resume en la Figura 1

Figura 1



PFH = Pruebas de función hepática

PRUEBAS SÉRICAS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Un aumento en el IST por encima del 45% es el indicador analítico más sensible de sobrecarga férrica y, por tanto, la anomalía fenotípica más precoz de la HH. Este índice se calcula dividiendo la sideremia (en $\mu\text{mol/l}$) entre la transferrina (en g/l) y multiplicando este resultado por 100; su determinación ha de realizarse en ayunas para evitar falsos positivos. El IST

es superior al 45% en todos los pacientes con HH una vez que se ha producido ya la sobrecarga férrica, pero su valor no es proporcional a la cuantía de ésta. El IST también aumenta en los enfermos con sobrecarga secundaria de hierro. Ante un paciente con un IST mayor del 45%, asociado o no a un aumento de la ferritina, se debe de realizar un prueba genética para descartar HH.

La ferritina es la proteína que permite el almacenamiento de hierro en los tejidos, siendo su concentración sérica proporcional a la cuantía del depósito de este metal en el organismo. Por tanto, en la HH aumenta una vez que se ha producido la sobrecarga de hierro, pero su incremento no es tan precoz como el del IST, por lo que puede ser normal o ligeramente elevada en pacientes jóvenes. El nivel sérico normal de ferritina es inferior a 300 ng/ml en varones y a 250 ng/ml en mujeres. La determinación de ferritina puede además utilizarse en la HH como marcador no invasivo de cirrosis en pacientes homocigotos para la mutación C282Y. La probabilidad de cirrosis en un paciente con HH y ferritina inferior a 1000 ng/ml es prácticamente nula, pero del 50% en aquellos con ferritina superior a 1000 ng/ml, especialmente si presentan hepatomegalia o aumento de la AST. Por otra parte, el aumento de la ferritina sérica no es específico de la HH, pues también se observa en las sobrecargas secundarias de hierro (en las que también aumenta el IST) y en situaciones de necrosis hepatocelular (hepatitis aguda) o inflamación (artritis reumatoide, ciertas neoplasias en especial leucemias).

PRUEBA PARA IDENTIFICAR MUTACIONES DEL GEN HFE

El descubrimiento del gen HFE y de sus mutaciones ha modificado la estrategia diagnóstica de la HH. La determinación de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE está indicada en todo individuo con evidencia de sobrecarga férrica (IST>45%, ferritina sérica>300 ng/ml o aumento en la concentración hepática de hierro). En la actualidad sólo se consideran indicativas de HH el homocigoto C282Y/C282Y y el heterocigoto compuesto C282Y/H63D. Si no se encuentra ninguna de estas mutaciones, el diagnóstico de HH es dudoso y sólo puede establecerse en presencia de historia familiar de la enfermedad y tras excluir otras causas de sobrecarga férrica.

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática permite determinar la localización y cuantía del depósito de hierro y valorar el grado de lesión histológica (especialmente si existe cirrosis). La característica histopatológica fundamental de la HH es el acúmulo de grandes cantidades de hierro en los hepatocitos, mientras que en los estados de sobrecarga secundaria de hierro el depósito ocurre primero en las células de Kupffer y posteriormente también en los hepatocitos.

Siempre que se realice una biopsia hepática en el contexto de un estudio por sospecha de HH o de sobrecarga férrica se debe de cuantificar el contenido hepático de hierro y calcular el índice hepático de hierro (IHH). Ello puede hacerse tanto en tejido fresco como en muestras ya fijadas e incluidas en parafina. La concentración normal de hierro por gramo de hígado seco es de 3.6-35.8 mmol/g en varones y de 3.6-28.6 mmol/g en mujeres. La concentración hepática de hierro se encuentra aumentada en la HH y en las sobrecargas secundarias de hierro. Para diferenciar estas situaciones se utiliza el IHH, basado en el concepto de que la concentración hepática de hierro aumenta desproporcionadamente en relación a la edad en los pacientes con HH. Este índice se calcula dividiendo la concentración de hierro en tejido hepático (en mmol/g) por la edad del paciente (en años). Si la concentración hepática de hierro se informa en mg/g, su valor se convierte en mmol/g dividiéndolo por 56, que es el peso molecular del hierro. El IHH es superior a 1.9 en la HH, mientras que en las sobrecargas secundarias de hierro es inferior a dicho valor y generalmente menor de 1.5.

El descubrimiento de las mutaciones del gen HFE y su relación con la HH ha modificado los criterios diagnósticos de esta enfermedad y el papel clave que en ellos desempeñaba la biopsia hepática. Previamente, el diagnóstico de HH requería la demostración de la sobrecarga férrica objetivada por un aumento de la concentración hepática de hierro o la movilización de más de 5 g de éste mediante flebotomías cuando la biopsia no era posible. Actualmente las pruebas genéticas desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico de las sobrecargas férricas. De este modo, se considera que los individuos homocigotos para la mutación C282Y/C282Y y los heterocigotos compuestos C282Y/H63D padecen HH y no es necesaria la biopsia hepática para confirmar su diagnóstico. La biopsia hepática está indicada para descartar cirrosis en los pacientes que presentan ferritina superior a 1000 ng/ml, hepatomegalia o aumento de la AST. En aquellos enfermos sin las mutaciones del gen HFE propias de la HH, que presentan manifestaciones fenotípicas de hemocromatosis (incluyendo IST>45% y ferritina>300 ng/ml) el diagnóstico de HH requiere demostrar un aumento de la concentración hepática de hierro, tener historia familiar de la enfermedad y excluir otras causas de sobrecarga férrica. Los pacientes que carecen de historia familiar, aún cuando sean heterocigotos para la mutación C282Y o la H63D, lo más probable es que padezcan sobrecarga secundaria de hierro.

El papel de los métodos no invasivos de imagen para el diagnóstico de la sobrecarga de hierro es todavía limitado. La sensibilidad de la TAC es muy escasa, y la posible utilidad de la RM está aún por clarificarse.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HH incluye la depleción del exceso de hierro mediante flebotomías, y el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis y de aquellos órganos ya dañados.

Depleción de hierro. La depleción del exceso de hierro mediante flebotomías constituye la base del tratamiento. Estas mejoran la calidad de vida, prolongan la supervivencia y cuando se inician precozmente, antes de que el depósito haya causado cirrosis o diabetes, la expectativa de vida del paciente es similar a la de la población general.

Inicialmente, se deben realizar flebotomías semanales de 500 ml de sangre completa. Por cada unidad de sangre extraída se eliminan 250 mg de hierro y, puesto que en estos pacientes el acúmulo de hierro puede alcanzar 20-40 g, se requieren 2 ó 3 años para eliminarlo por completo. A medida que se depleciona de hierro el organismo, desciende la ferritina sérica, a un ritmo de 125 ng/ml por flebotomía durante los tres primeros meses de tratamiento y después de 62 ng/ml. La sideremia y el IST no descienden hasta que no se ha removido la mayor parte del hierro acumulado, pues mientras exista cierto exceso el IST permanecerá elevado. De hecho, estas determinaciones no descienden hasta que la ferritina sérica es menor de 50 ng/ml, momento en que también descenderá la concentración de hemoglobina. Por tanto, en la práctica para el control del tratamiento es suficiente con determinar la cifra de hemoglobina cada mes hasta que ésta alcanza 11 g/dl. Aunque no es imprescindible, se puede medir la ferritina sérica y el IST cada 3 meses para conocer la evolución de los depósitos de hierro, predecir el número de flebotomías que restan y animar a los pacientes con los progresos realizados. Las flebotomías semanales se suspenden cuando el IST y la ferritina descienden, respectivamente, por debajo de 50% y de 50 ng/ml.

A continuación comienza la fase de flebotomías de mantenimiento. El paciente habitual suele requerir una flebotomía de 500 ml cada 3 ó 4 meses con objeto de mantener los marcadores férricos en los valores arriba indicados, pues absorbe diariamente un exceso de 3 mg de hierro, lo que resulta en 270 mg en 3 meses.

El número de flebotomías necesarias para deplecionar de hierro al paciente permite calcular el hierro movilizable y por tanto la cuantía del acúmulo del metal. Ello posee valor diagnóstico, especialmente en pacientes en los que no se efectuó biopsia hepática. Una cantidad de hierro extraído superior a 5 g (20 sangrías, 250 mg por sangría) es diagnóstico de HH, pues en los enfermos con sobrecarga secundaria de hierro la anemia aparece con un número considerablemente menor de sangrías.

Los quelantes del hierro como la desferrioxamina son de poca utilidad para el tratamiento de la HH, pues su capacidad para movilizar hierro es de apenas 10-20 mg diarios. Su uso sólo estaría indicado en pacientes con anemia y/o miocardiopatía grave, incapaces de tolerar las flebotomías. La desferrioxamina se administra en infusión continua a una dosis de 20 a 50 mg/kg/d durante 12 horas.

Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis. La terapia con flebotomías mejora o normaliza las alteraciones de la bioquímica hepática y hace regresar la hepatomegalia en el 50% de los casos. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis establecida ésta no regresa, aunque sí mejora la expectativa de vida. Se debe suprimir la ingesta de alcohol y de complejos vitamínicos que contengan hierro y restringir la ingesta de vitamina C a pequeñas dosis y siempre entre comidas, dado que favorece la absorción de hierro. El té es un buen quelante del hierro y puede tomarse con los alimentos.

En los pacientes cirróticos la terapéutica incluye, además de flebotomías, el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal, el despistaje del carcinoma hepatocelular y el trasplante en caso de insuficiencia hepática avanzada. El elevado riesgo de carcinoma hepatocelular de los pacientes con cirrosis, aún cuando hayan sido adecuadamente deplecionados de hierro, obliga a que se efectúen una ecografía y determinación de alfa-fetoproteína sérica cada 6 meses con objeto de detectar precozmente esta neoplasia. La mortalidad del trasplante hepático en los pacientes con HH es superior a la que conlleva la cirrosis de otras etiologías. Ello se debe a una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas y a la disfunción cardíaca perioperatoria que causa la miocardiopatía hemocromatósica. Es probable que esta mortalidad pueda reducirse ahora que el diagnóstico pretrasplante se ha simplificado.

Tratamiento de las complicaciones extrahepáticas. La depleción de hierro mediante flebotomías mejora el control de la diabetes y en un 30% de los casos se reducen las necesidades de insulina. Asimismo, mejoran la debilidad, la letargia y el dolor en hipocondrio derecho característicos de los pacientes con mayores acúmulos del metal. Por el contrario, ni el hipogonadismo ni la artropatía mejoran con las flebotomías. El hipogonadismo cuyo origen es central, precisa de tratamiento hormonal sustitutivo con enantato de testosterona (250 mg cada mes por vía intramuscular) en varones. La única opción terapéutica para la artropatía es la administración de salicilatos o de antiinflamatorios no esteroideos para disminuir el grado de inflamación articular. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se hará de modo convencional, aunque habitualmente mejora con flebotomías.

DETECCIÓN DE PACIENTES ASINTOMÁTICOS

Una vez establecido el diagnóstico de HH, es fundamental investigar si padecen la enfermedad los familiares de primer grado del caso índice. El descubrimiento de la mutación del gen HFE ha simplificado el proceder en esta situación, siendo actualmente innecesario el tipaje HLA. Si la enferme-

dad del probando se asocia a una mutación del gen HFE, el examen genético se realizará en padres, hermanos e hijos. En aquellos familiares en los que el examen genético demuestre que son homocigotos C282Y/C282Y o heterocigotos compuestos C282Y/H63D se debe de realizar un estudio del metabolismo férrico e investigar si presentan manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. Si la ferritina sérica está aumentada, se iniciará un programa de flebotomías semanales y si es superior a 1000 ng/ml se realizará además una biopsia hepática para descartar cirrosis. Si la ferritina no se encuentra elevada, se repetirá su determinación a intervalos anuales.

Si el probando no es portador de mutación en el gen HFE, la investigación de los familiares de primer grado se hará mediante la determinación del IST, a la que se suele también añadir la ferritina sérica. El momento idóneo para iniciar este despistaje no está clarificado, pero las pruebas séricas del hierro rara vez aumentan en los pacientes con HH antes de los 10-15 años de edad. Si el IST se encuentra elevado, se realizará una biopsia hepática para cuantificar el contenido hepático de hierro y calcular el IHH.

Por último, hay que mencionar que a todos los individuos que en un examen rutinario se les objective un IST superior al 45% se les repetirá esta determinación en ayunas. Si su alteración se confirma, se procederá según se indica en la figura 1.

RESUMEN

• Diagnóstico

IST mayor de 45% junto con genotipo C282Y/C282Y (90% de las HH) o C282Y/H63D (5% de las HH), estando la biopsia hepática indicada sólo en aquellos con ferritina sérica superior 1000 ng/ml para descartar cirrosis.

• Tratamiento

Flebotomías semanales de 500 ml hasta que la hemoglobina alcance 11 g/dl.

Control mediante determinación de hemoglobina y de hematocrito regularmente, y de ferritina e IST cada 3 meses.

Flebotomías de por vida para mantener el IST y la ferritina, respectivamente, inferiores al 50% y a 50 ng/ml. Generalmente es suficiente con una flebotomía cada 3 meses.

Ecografía abdominal y alfa-fetoproteína sérica cada 6 meses en los pacientes con cirrosis.

• Detección de familiares asintomáticos

Prueba para identificar mutaciones del gen HFE en familiares de primer grado.

BIBLIOGRAFÍA

Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, et al. The relationship between iron overload, clinical symptoms and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997;25:162-6.

Bacon BR, Powell LW, Adams PC, et al. Molecular medicine and hemochromatosis: At the crossroads. *Gastroenterology* 1999; 116: 193-207.

Burke W, Thomson E, Khoury MJ, et al. Hereditary hemochromatosis. Gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998;280:172-7

Crawford DH, Jazwinska EC, Cullen LM, et al. Expression of HLA-linked in homozygous or heterozygous subjects for the C282Y mutation. *Gastroenterology* 1998;114:1003-8.

Feder JN, Penny DM, Irrinki A, et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;17:1472-7.

Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.

McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114:543-9.

Niederau C, Fischer R, Pürschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.

Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-21.

Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Hemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 1999;32 (suppl 1): 48-62.

Shaheen NJ, Bacon BR, Grimm IS. Clinical characteristics of hereditary hemochromatosis in patients who lack the C282Y mutation. *Hepatology* 1998;28:526-9.