

Estrategias diagnósticas de la hemocromatosis hereditaria. Valor del estudio genético

E. Fábrega García y F. Pons Romero

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es la enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva más frecuente en los sujetos de raza blanca y afecta aproximadamente a 1 de cada 300 personas¹. El gen responsable de la misma fue identificado en 1996 por Feder et al denominándolo gen HFE². La HH se caracteriza por una absorción intestinal de hierro inadecuada, que es independiente de la situación de la reserva de hierro corporal. Este exceso de hierro se deposita progresivamente en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, hipófisis y músculo cardíaco, provocando fibrosis e insuficiencia funcional. El diagnóstico precoz es fundamental, ya que se dispone de un tratamiento eficaz con flebotomías, que permite mantener una expectativa de vida normal, al evitar la aparición y progresión de las complicaciones de la enfermedad³.

El gen HFE y sus mutaciones

El gen HFE se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 que codifica una glucoproteína de 343 aminoácidos denominada proteína HFE que presenta similitudes con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Se han descrito fundamentalmente dos mutaciones en el gen HFE. La mutación causante de la enfermedad consiste en la sustitución de una cisteína por una tirosina en la posición 282 y se denomina C282Y. Esta mutación C282Y en estado homocigótico (C282Y +/+) se encuentra entre el 64% y 100% de los pacientes con HH^{2,4-8}. El simple estado heterocigoto de esta mutación (C282Y +/-) no parece provocar sobrecarga de hierro⁹. La otra mutación descrita es la H63D, que corresponde a la sustitución en la posición 63 de una histidina por ácido aspártico. El papel de esta sola mutación en estado heterocigoto (H63D +/-) u homocigoto (H63D+/+) en la HH es controvertido, y en todo caso desempeña un papel mínimo. Por contra, el estado heterocigoto que denominamos compuesto (C282Y +/- y H63D +/-) puede acompañarse de una sobrecarga de hierro que suele ser de grado moderado. Los heterocigotos compuestos representan entre el 2% y el 8% de los pacientes con HH en las distintas series. Es importante recordar

que las mutaciones C282Y y H63D son mutuamente excluyentes; es decir, un sujeto C282Y +/+ obligatoriamente es H63D -/-; y un sujeto H63D +/- es obligatoriamente C282Y -/-; un sujeto C282Y +/- puede ser heterocigoto simple (C282Y +/- y H63D -/-) o heterocigoto compuesto (C282Y +/- y H63D +/-); un sujeto H63D puede ser heterocigoto simple (H63D +/- y C282Y -/-) o compuesto (H63D +/- y C282 +/-).

Se han descrito dos nuevas mutaciones del gen HFE en algunos pacientes con HH: la primera consiste en la sustitución de una serina por una cisteína en la posición 65 (S65C) y explica el fenotipo clásico de la HH en algunos pacientes sin mutación para el C282Y¹⁰, y la otra mutación consiste en IVS3+1G-T y ha permitido explicar el fenotipo clásico de la HH en un paciente heterocigoto para C282Y¹¹.

Valor del análisis genético HFE en el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria

La determinación de las mutaciones en el gen HFE se pueden utilizar para realizar el diagnóstico desde tres perspectivas diferentes.

Diagnóstico individual

La HH la podemos subdividir esquemáticamente en tres estadios: estadio 1, asintomáticos, generalmente menores de 20 años de edad en los que se produce una acumulación de 2-5 g de hierro sin provocar daño estructural; el estadio 2 (20-40 años) se produce una sobrecarga de hierro de 5-10 g que provoca síntomas inespecíficos como astenia, fatiga, artralgias y aumento moderado de las transaminasas, y estadio 3 (> 40 años) la sobrecarga de hierro excede los 10 g y provoca un daño permanente tanto estructural como funcional. Además en este último estadio la cirrosis y sus complicaciones como el hepatocarcinoma son frecuentes, por lo que existe un incremento significativo de la morbi y mortalidad. Por tanto, lo importante es sospecharla en los primeros estadios antes de que la cirrosis esté establecida.

Una vez sospechada la HH se evaluará en ayunas el índice de saturación de la transferrina (IST). Este parámetro es el mejor marcador fenotípico sérico de la HH³, de tal manera que ante un IST < 30%-40%, en ausencia de un proceso inflamatorio intercurrente o de microsangrado digestivo concomitante, nos permite descartar la HH. Un IST > 60% en el varón y > 50% en la mujer detecta cerca del 90% de los pacientes con HH¹. Un estudio reciente realizado en

Correspondencia: F. Pons Romero.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n.
39008 Santander (Cantabria).

Aceptado para su publicación el 7 de junio de 2000.

Australia demuestra que la máxima sensibilidad para el diagnóstico de HH se obtiene utilizando un valor dintel de IST del 45%, ya que identifica virtualmente a todos los pacientes sin incluir individuos sanos¹². Estos resultados han sido corroborados recientemente en un estudio poblacional¹³.

Para confirmar el diagnóstico de HH la estrategia actual nos permite intervenir con la investigación de la mutación C282Y del gen HFE. Si el paciente presenta una mutación homocigota, el diagnóstico de la enfermedad es definitivo. Si el paciente es heterocigoto (C282Y+/-) en presencia de un fenotipo hemocromatósico deberemos descartar que el paciente sea un heterocigoto compuesto (C282Y +/- y H63D +/-) o que presente alguna de las otras mutaciones descritas en el gen HFE que explican el fenotipo clásico de la HH^{10,11}. La cuestión en este momento es valorar el grado de sobrecarga de hierro. Esta evaluación la obtenemos con la ferritina sérica que se correlaciona con el grado de sobrecarga de hierro³. Los criterios clínico-biológicos nos permitirían decidir sobre la necesidad de una biopsia hepática en estos pacientes. Así, en ausencia de hepatomegalia, transaminasas normales y una ferritina sérica inferior a 1.000 ng/ml nos permite obviar la biopsia hepática, ya que el riesgo de fibrosis o cirrosis es nulo⁸. Por el contrario, cuando alguna de las tres condiciones anteriores no se cumple es importante realizar la biopsia hepática, ya que la presencia de cirrosis (o una fibrosis en puentes) puede estar presente hasta en la mitad de los casos⁸ y estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, por lo que deberán someterse a un programa de detección del mismo tal como se esquematiza en la [figura 1](#).

Por último, el paciente puede presentar un fenotipo de HH en ausencia de mutación del gen HFE (C282Y -/-). Esto ocurre sobre todo en los pacientes del área mediterránea^{4,6,14,15} donde la enfermedad se comporta de una manera más heterogénea que en los pacientes descendientes del norte de Europa, como sucede con otras enfermedades genéticas¹⁶. Se ha postulado que en estos pacientes pueden existir otras mutaciones no identificadas hasta el momento en el gen HFE o bien en algún otro gen¹⁷. En estos pacientes deberemos realizar biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de HH tal como se esquematiza en la [figura 1](#).

Diagnóstico familiar

El procedimiento se ha simplificado gracias a la aplicación del análisis genético¹⁸. Ante un probando C282Y +/+ es posible evaluar el riesgo de HH dentro de los miembros de la propia familia: esquemáticamente, los sujetos C282Y +/+ son los sujetos con riesgo de presentar la enfermedad en ese momento o en un futuro; los sujetos C282Y +/- son heterocigotos para el gen de la HH y no desarrollarán la enfermedad, pero podrán transmitirla a su descendencia; los sujetos C282Y -/- son indemnes de todo riesgo (enfermedad y transmisión). No obstante, esta interpretación merece tres aclaraciones:

1) Penetrancia del estado homocigoto C282Y. Ciertos sujetos homocigotos para esta mutación pueden no desarrollar sobrecarga de hierro a lo largo de toda la vida^{13,19}. Levy et al demuestran en un trabajo experimental publicado recientemente que el metabolismo del hierro está regulado no sólo por el gen HFE y postulan que probablemente la distinta expresión fenotípica de la HH se deba a la combinación de los distintos genes que regulan el metabolismo del hierro²⁰.

2) Los heterocigotos parecen no presentar riesgo de sobrecarga de hierro en ausencia de heterocigidad compuesta (C282Y +/- y H63D +/-) o de otros cofactores como alcoholismo o un terreno dismetabólico⁸. Respecto a la descendencia, la frecuencia de mutación heterocigota del gen HFE en la población general es de al menos un 10%¹³. Por tanto, existe la posibilidad de unirse a otro heterocigoto y tener descendencia homocigótica. De lo anterior deducimos que existe la posibilidad de que la HH salte una generación.

3) La edad a partir de la cual se debe realizar el despistaje fenotípico está en discusión²¹. Probablemente deba realizarse después de los 18 años ya que el IST suele ser normal en el primer estadio de la enfermedad y no suele alterarse antes de los 20 años.

Si el probando es C282Y -/- el despistaje familiar se realizará exclusivamente por marcadores fenotípicos; es decir, IST, ferritina y biopsia hepática tal como se esquematiza en la [figura 1](#).

Cribado poblacional

El estudio para detectar la HH en la población general permitiría eliminar esta enfermedad como causa de mortalidad²² y utilizar los casos detectados como donantes de sangre²³. Sin embargo, en el momento actual no existe consenso sobre si se debe realizar cribado poblacional ni cuál sería la técnica más adecuada para realizar dicho cribaje.

Tras clonar el gen HFE y reconocer la penetrancia incompleta de la mutación del gen HFE es evidente que el análisis genético no cumple todos los criterios propuestos por Wilson y Junger en 1968 para establecer un programa de cribado poblacional²⁴. Especialmente, aunque conocemos mucho de la historia natural de la enfermedad antes de la identificación del gen HFE, no conocemos lo suficiente de la historia natural de las mutaciones del gen HFE para establecer un programa de cribado poblacional. Los inconvenientes a los que se enfrenta el diagnóstico genético en la población general son básicamente: a) el desconocimiento acerca de la penetrancia de la mutación C282Y, es decir, la proporción de homocigotos que desarrollarán la enfermedad; b) la presencia de HH no asociadas a mutaciones del gen HFE, que puede suponer una fracción importante en algunas poblaciones; c) la presencia de HH asociadas a otras mutaciones en el gen HFE, y d) la falta de información del coste-beneficio del cribado poblacional y sus implicaciones socioeconómicas²⁵. Por el contrario, la gran ventaja del estudio genético es que,

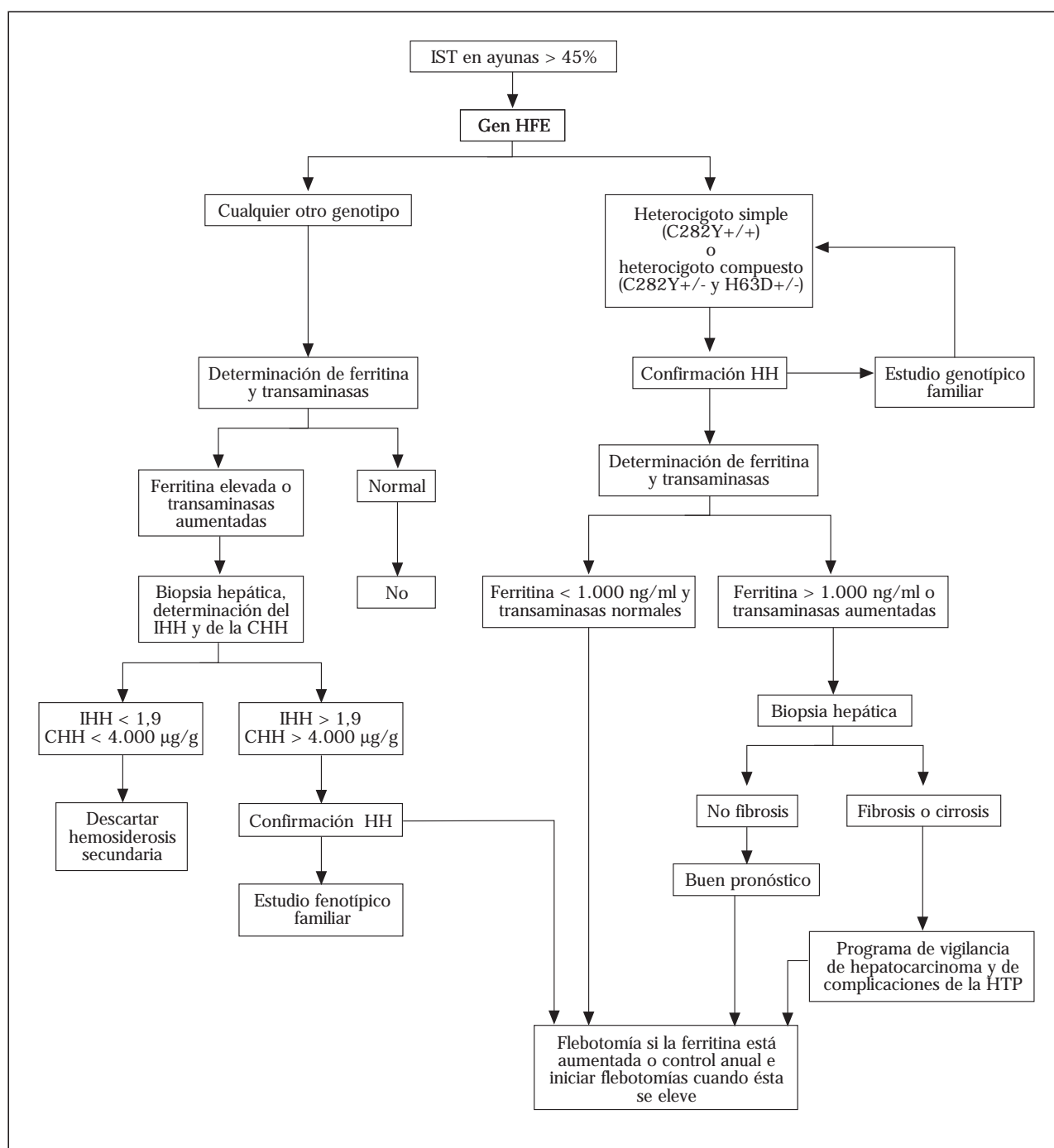


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de hemocromatosis hereditaria en los casos individuales y del estudio familiar a partir de un probando. Modificado de Morrison et al²⁹. IST: índice de saturación de transferrina; HH: hemocromatosis hereditaria; IHH: índice de hierro hepático; CHH: concentración de hierro hepático; HTP: hipertensión portal.

aplicado a la población general en una edad previa a la aparición de los síntomas, permitiría detectar virtualmente todos los casos asociados al gen HFE en fase precoz.

Por otro lado, existen trabajos que demuestran que el cribado poblacional mediante los criterios de sospecha fenotípica, es decir, basados en la determinación del IST > 45% y ferritina plasmática son coste-eficaces²⁵⁻²⁷ y cumplen todos los criterios establecidos por

la Organización Mundial de la Salud (OMS) para instaurar un programa de cribado general²⁴. Este tipo de estrategia es la recomendada en la actualidad, aunque no está exenta de problemas²⁵⁻²⁸. Los principales son: a) la HH sigue siendo percibida por los médicos como una enfermedad rara; b) existen falsos positivos, ya que el IST y la ferritina se alteran en otras enfermedades; c) existen falsos negativos si el cribado se aplica en sujetos jóvenes (estadio 1 de la

enfermedad), y d) precisa de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318:1.355-1.362.
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13:399-408.
3. Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and the iron overload syndromes. En Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: a textbook of liver disease*. Filadelfia: WB Saunders, 1996; 1.439-1.472.
4. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Human Genet* 1997; 60:828-832.
5. 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; 29:725-728.
6. Fábrega E, Castro B, Sánchez-Castro L, Benito A, Fernández-Luna JL, Pons-Romero F. Prevalencia de la mutación Cys282Tyr del gen de la hemocromatosis en Cantabria y en los pacientes diagnosticados de hemocromatosis hereditaria. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:451-453.
7. Moreno L, Vallcorba P, Boixeda D, Cabello P, Bermejo F, San Roman C. Utilidad de la detección de las mutaciones Cys282Tyr e His63Asp en el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria. *Rev Clin Esp* 1999; 199:632-636.
8. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999; 116:193-207.
9. Moirad R, Mendler MH, Guyader D, et al. Revisiting biochemical expression in subjects heterozygous for hemochromatosis. *Hepatology* 1988; 28 (4) Pt 2:419 A.
10. Mura C, Raguene O, Férec C. HFE mutations in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild forms of hemochromatosis. *Blood* 1999; 93: 2.502-2.505.
11. Wallace DF, Dooly JS, Walker AP. A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. *Gastroenterology* 1999; 116:1.409-1.412.
12. McLaren CE, McLellan GJ, Halliday JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 114:543-549.
13. Olynk JK, Cullen DJ, Aguilera S, Rosi E, Summerville L, Powell LW. A population study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
14. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Le Gall JY, David V, Deugnier Y. Phenotypic expression of HFE mutations: a French study of 1,110 unrelated iron-overload patients and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116:372-377.
15. Pietrangeli A, Montosi G, Totaro A, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341:725-732.
16. Estivill X, Farral M, Williamson R, et al. Linkage disequilibrium between cystic fibrosis and linked DNA polymorphisms in Italian families: a collaborative study. *Am J Hum Genet* 1998; 43:23-28.
17. Peuschel KE. A genetic defect of an iron pump on chromosome 20 is postulated to cause human hemochromatosis. *Med Hypotheses* 1997; 49:417-419.
18. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. *Ann Intern Med* 2000; 132:261-268.
19. Brissot P, Moirand R, Jouanolle AM, et al. A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as «genetic hemochromatosis» on «classical» phenotypic criteria. *J Hepatol* 1999; 30:588-593.
20. Levy JE, Montross LK, Andrews NC. Genes that modify the hemochromatosis phenotype in mice. *J Clin Invest* 2000; 105:1.209-1.216.
21. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30 year data base. *Gastroenterology* 1995; 109:177-188.
22. Allen K, Williamson R. Screening for hereditary haemochromatosis should be implemented now. *Br Med J* 2000; 320:183-184.
23. Ania BJ, Rodríguez-Gallego C. Transfusion with blood from people with HFE gene mutations. *Lancet* 1999; 354:430.
24. Wilson JM, Junger G. The principles and practice of screening for disease. Public Health Paper 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
25. Adams PC. Population screening for haemochromatosis. *Gut* 2000; 46:301-303.
26. Adams PC, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1.593-1.600.
27. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE, Barr R, Bamford A, Chakrabarti S. Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary donors. *Hepatology* 2000; 31:1.160-1.164.
28. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loral O, Turlin B, Deugnier Y. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol* 1998; 28:14-18.
29. Morrison DE, Kowdley KV. Genetic liver disease in adults. Early recognition of the three most common causes. *Postgrad Med* 2000; 107:147-159.