



LETTERS TO THE EDITOR

Proven: The causative role of homozygous H63D mutation in hereditary haemochromatosis



Se demuestra el papel causal de la mutación H63D en homocigosis en la hemocromatosis hereditaria

Dear Editor:

We have read with interest the scientific letter by Pinto-Pais et al.¹ “Is H63D a ‘minor’ HFE polymorphism?” They have studied 230 consecutive patients with hyperferritinemia and they have retrieved 16 H63D homozygotes. They have searched for the possible causes of hyperferritinemia, and in all the studied cases but in one there was a possible cause to explain the hyperferritinemia (NAFLD, chronic alcohol consumption, HBV, HBV). No liver iron concentration determination was determined in these patients and this was a very important point to know because of the possible causative role for hereditary hemochromatosis of this polymorphism.² Only in one patient, the study for other liver diseases was negative. Recently, we have published a work developed in 132 consecutive patients referred to a secondary hospital because of hyperferritinemia.³ Only 5% presented high liver iron overload (>80 μmol/g) and 33% of patients had liver iron surcharge (>36 μmol/g). The genotypic frequency of the H63D/H63D mutation was 21.56% in our series (6.96% for the Pinto-Pais et al. group),¹ and we concluded that H63D/H63D genotype and H63D allele predispose in our Region individuals to hyperferritinemia. Effectively, the H63D polymorphism is highly prevalent in Caucasian population (15–20%). The highest allele frequency (>30%), has been reported in the Basque Country, Spain.⁴ The significance of this mutation was in doubt and the EASL consensus do not consider it as a predisposing mutation, but there is evidence that contradicted this⁴: (a) excess of H63D alleles among Hemochromatosis patients; (b) C282Y/H63D have been found to express hemochromatosis with less penetrance than C282Y homozygotes; (c) in vitro evidence has been found; (d) murine evidence of H63D contributing to murine hemochromatosis. There is evidence that H63D mutation contributes to iron overload, increasing serum iron and transferrin, and also it has been demonstrated an

independent relationship with hemochromatosis from the presence of C282Y.^{5,6} The H63D/H63D genotype is responsible for hyperferritinemia.^{2,5,6} It has been shown that H63D produces liver iron overload in homozygosis or in compound heterozygosis with C282Y. The causative role of H63D/H63D mutation in hereditary hemochromatosis or iron overload was demonstrated,^{4,7,8} but with less penetrance and a considerable variation of phenotypic expression. Mutations in other genes, gene penetrance, and environmental factors (alcohol abuse, steatosis, etc.) have been shown to explain the variable phenotypic expression of C282Y/H63D and H63D/H63D mutations. The search for other mutations in other genes or other unknown nongenetic factors will explain the development of hemochromatosis in these patients.⁴

Conflicts of interest

None declared.

References

1. Pinto-Pais T, Fernandes S, Fernandes C, Ribeiro I, Leite S, Silva AP, et al. Is H63D a ‘minor’ HFE polymorphism. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:588–9.
2. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hem*. 2015;37:25–30.
3. Castiella A, Zapata E, Zubiaurre L, Alustiza JM, De Juan MD, Iribarren A, et al. *Ann Hepatol*. 2015;14:333–9.
4. Castiella A, Zapata E, De Juan MD, Otazua P, Fernandez J, Zubiaurre L, et al. Significance of H63D homozygosity in a Basque population with hemochromatosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1295–8.
5. De Diego C, Opazo S, Murga MJ, Martínez-Castro P. H63D homozygotes with hyperferritinemia: is the genotype the primary cause of iron overload. *Eur J Hematol*. 2006;78:66–71.
6. Aguilar-Martínez P, Bismuth M, Picot MC, Thelcide C, Pageaux GP, Blanc F, et al. Variable phenotypic presentation of iron overload in H63D homozygotes: are genetic modifiers the cause. *Gut*. 2001;48:836–42.
7. Fracanzani AL, Piperno A, Valenti L, Fargion S. Reply to: non-HFE-related hemochromatosis: the role of genetic factors. *Hepatology*. 2010;51 (Letter).
8. Matas M, Guix P, Castro JA, Parera M, Ramon MM, Obrador A, et al. Prevalence of HFE C282Y and H63D in Jewish populations and clinical implications of H63D homozygosity. *Clin Genet*. 2006;69:155–62.

Agustin Castiella*, Eva Zapata

Gastroenterology Service, Mendaro Hospital, Mendaro, Spain

*Corresponding author.

E-mail address: agustincastiella@yahoo.es (A. Castiella).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.12.004>

Perforación del intestino delgado por dispositivo intrauterino



Small bowel perforation by an intrauterine device

Sr. Director:

El dispositivo intrauterino (DIU) es un método anticonceptivo altamente efectivo, económico, generalmente bien tolerado, y ampliamente utilizado. Una complicación grave, pero poco frecuente, es la perforación del útero y migración al abdomen¹. Se ha descrito que el riesgo de perforación uterina (PU) se encuentra en uno entre 350-2.500, y debido a que muchas de estas son asintomáticas es posible que la incidencia actual sea mayor. Mientras que la mayoría de la PU por el DIU no involucra otros órganos, un pequeño porcentaje produce erosión y perforación de otros órganos abdominales, entre ellos el intestino delgado, del cual solo se han descrito menos de 10 casos de perforación de este². El siguiente caso de perforación del intestino delgado por el DIU describe esta rara complicación.

Se trata de una paciente de 29 años quien acude al servicio de urgencias por presentar dolor en hipogastrio de moderada intensidad, asociado a amenorrea y prueba de embarazo negativa. Tenía antecedentes de menstruaciones irregulares y de colocación del DIU en forma de T, 14 meses antes. No se describió ninguna complicación en el momento de la colocación y negaba expulsión. El

examen abdominal reveló dolor de moderada intensidad a la palpación profunda en hipogastrio sin defensa, útero intrapélvico de tamaño normal, sin tumoraciones palpables. Durante el examen ginecológico no se observaron los hilos del DIU en el orificio cervical externo. El examen rectal fue normal.

La radiografía simple de abdomen identificó el DIU en la cavidad pélvica. La ecografía reveló útero y ovarios normales con el DIU que se encontraba cerca del fondo del útero, sin confirmar la posición intrauterina, mientras que la tomografía computarizada mostró al DIU en el abdomen fuera del útero, sin evidencia de aire libre o colección líquida (fig. 1).

Se decide realizar una laparoscopia, encontrándose el DIU incluido en el intestino delgado a 10 cm de la válvula cecal, con la porción vertical saliendo a través de la pared intestinal (fig. 2), procediéndose a la resección laparoscópica de la porción intestinal afectada para la extracción total del DIU con anastomosis término-terminal, sin complicaciones. El lugar de la PU no necesitó de reparación. El examen histopatológico reveló el DIU en toda la extensión de la pared intestinal, rodeado de tejido de granulación y exudado fibropurulento, compatible con respuesta inflamatoria crónica. La paciente no presentó complicaciones y fue dada de alta al segundo día del post-operatorio.

El descubrimiento del DIU en el peritoneo está asociado casi exclusivamente con la PU completa³. Otra posibilidad más rara incluye migración tubárica de un DIU lineal⁴. Existen varios factores de riesgo que contribuyen a la PU: tipo de dispositivo, técnica de inserción, defectos miométriales,

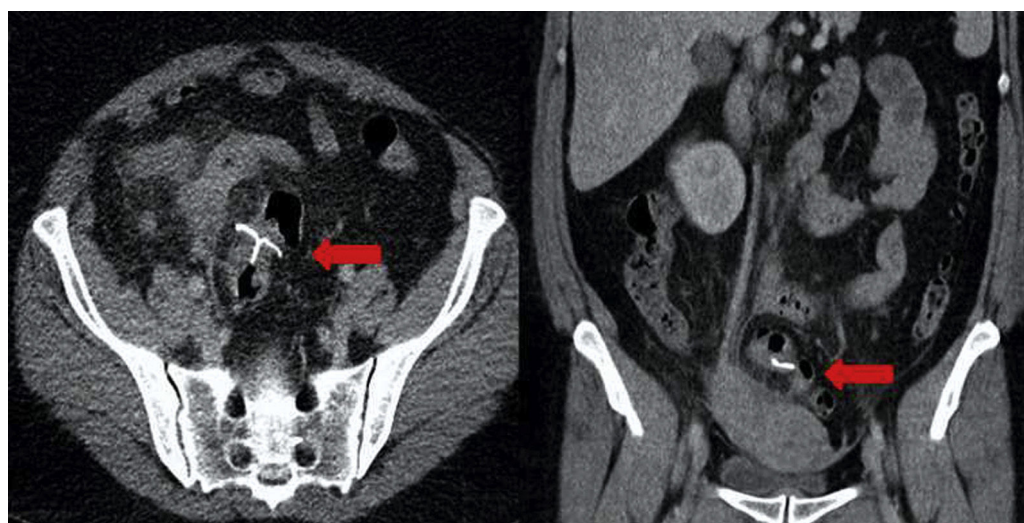


Figura 1 Imágenes de la tomografía computarizada, en la cual, las flechas señalan la ubicación del dispositivo intrauterino en la cavidad abdominal.