

# El gen de la hemocromatosis

su utilidad  
en el diagnóstico  
y cribado de  
la enfermedad

ALBERTO PARDO  
Y ENRIQUE QUINTERO  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario de Canarias.



### Puntos clave

- El diagnóstico precoz de la hemocromatosis es importante ya que mejora claramente el pronóstico.
- La expresión clínica de la hemocromatosis es muy variable y no debemos sospecharla únicamente en presencia del cuadro clínico clásico.
- Para el cribado individual o poblacional de la hemocromatosis hereditaria el test inicial de elección es el IST, seguido de la determinación de las mutaciones *HFE* en los sujetos con IST > 45%.
- La ferritina es poco sensible y específica para el diagnóstico de la hemocromatosis. Sin embargo, como indicador indirecto del grado de sobrecarga férrica, es útil para establecer la indicación de biopsia hepática (cuando es > 1.000 ng/dl) y para el seguimiento del tratamiento mediante flebotomías.
- El test genético confirma el diagnóstico en los individuos con sobrecarga férrica que son homocigotos para *C282Y* o heterocigotos compuestos, evitando la biopsia hepática.
- La implementación de programas de cribado en población general requiere el conocimiento previo de la penetrancia de la mutación *C282Y* y de prevalencia de las mutaciones *HFE* tanto en población general como en los enfermos con hemocromatosis hereditaria.

## Introducción

La importancia del diagnóstico y tratamiento precoces de la hemocromatosis hereditaria (HH) radica en que: 1) es el trastorno hereditario más frecuente en la población caucásica (tabla1) y 2) la esperanza de vida en pacientes diagnosticados antes de la aparición de cirrosis, diabetes o miocardiopatía es similar a la de la población general<sup>1</sup>. El descubrimiento del gen *HFE*<sup>2</sup> en 1996, ha proporcionado una nueva herramienta para el diagnóstico precoz de la HH. Se han descrito dos mutaciones en el brazo corto del cromosoma 6: la sustitución de cisteína por tirosina (*C282Y*) y la sustitución de histidina por aspartato (*H63D*). Entre un 64 y un 100% de los pacientes de raza blanca con criterios “clásicos” de HH, son homocigotos para *C282Y*, mientras que menos del 7% son heterocigotos compuestos (*C282/H63D*). La tecnología necesaria para detectar la presencia de la mutación *C282Y* (PCR) será con toda seguridad un elemento rutinario en la mayoría de los centros en un futuro próximo. Hay tres situaciones clínicas en las que el estudio genético de la HH puede ser útil: a) diagnóstico de un paciente con sospecha de HH; b) estudio familiar, y c) cribado de la población general.

Tabla 1. Frecuencia alélica de las mutaciones *HFE* en Occidente

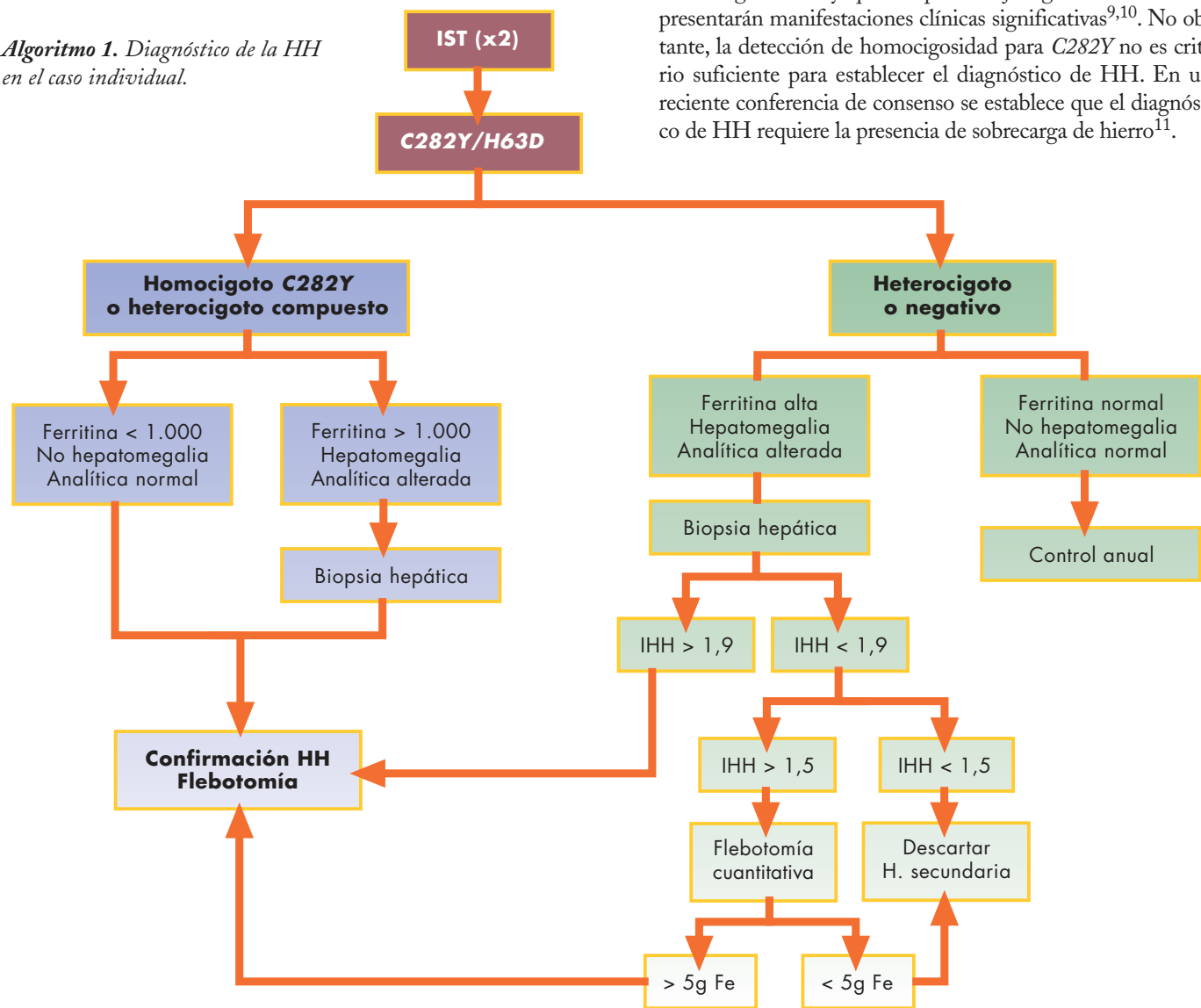
	C282Y	H63D
<b>a) Frecuencia alta</b>		
Irlanda (Merryweather et al)	0,1	0,189
Francia, Bretaña (Merryweather et al)	0,094	0,169
Dinamarca (Merryweather et al)	0,082	0,062
<b>b) Frecuencia media</b>		
Estados Unidos, Alabama (Barton JC et al)	0,077	0,13
Alemania, Bavaria (Merryweather et al)	0,056	0,113
España, Catalunya (Sánchez et al)	0,03	0,24
<b>c) Frecuencia baja</b>		
Grecia (Merryweather et al)	0,014	0,119
Italia (Carella et al)	0,01	0,1

1 de cada 200-400 habitantes son homocigotos para *C282Y*  
Barton JC et al. Current Gastroenterology Reports 2000; 2: 18.

Utilidad del diagnóstico genético en el diagnóstico del caso individual (algoritmo 1)

El diagnóstico de la HH en una fase presintomática o antes de que aparezcan las complicaciones derivadas de la sobrecarga tisular de hierro, requiere un elevado índice de sospecha por parte de los médicos de atención primaria o especialistas. Un elevado número de pacientes presentan durante un largo período de tiempo síntomas o alteraciones analíticas inespecíficas como astenia crónica, artralgias de origen indeterminado, infertilidad, impotencia, diabetes o hipertransaminasemia persistente. Establecida la sospecha, la estrategia de diagnóstico debe incluir en primer lugar la determinación del índice de saturación de transferrina (IST), que es el marcador más sensible y precoz de HH, y la ferritina, que nos permite estimar de forma aproximada el grado de sobrecarga férrica corporal.

Algoritmo 1. Diagnóstico de la HH en el caso individual.



¿Puede el test genético, en la situación descrita anteriormente, desplazar o sustituir al IST?

La principal ventaja del test genético respecto al IST es que su resultado es independiente de la edad del sujeto y de la fase evolutiva de la enfermedad. Además es, sin lugar a dudas, más específico. Sin embargo, presenta dos inconvenientes importantes que hay que tener en cuenta:

1. No permite detectar las HH no asociadas a *HFE*, que representan aproximadamente el 10% de los casos<sup>2-4</sup>. En algunos países, como en Italia, el problema sería aún mayor y hasta un 20% de las HH escaparían a la detección del test genético<sup>5</sup>. En España, las primeras series aportaban datos discordantes<sup>6,7</sup>, pero los resultados de un estudio multicéntrico reciente sugieren que en nuestro país, al igual que en la mayor parte de Europa, alrededor de un 90% de los pacientes diagnosticados de HH, según criterios estrictos, son homocigotos para *C282Y*<sup>8</sup>.

2. No permite identificar a los homocigotos para *C282Y* que desarrollarán manifestaciones fenotípicas. Se estima que alrededor del 50% de los homocigotos para *C282Y* desarrollarán sobrecarga férrica y que un porcentaje significativo de éstos presentarán manifestaciones clínicas significativas<sup>9,10</sup>. No obstante, la detección de homocigosidad para *C282Y* no es criterio suficiente para establecer el diagnóstico de HH. En una reciente conferencia de consenso se establece que el diagnóstico de HH requiere la presencia de sobrecarga de hierro<sup>11</sup>.

Por todo lo dicho, parece razonable que ante una situación de sospecha de HH el primer test diagnóstico a utilizar sea fenotípico, especialmente el IST, utilizándose habitualmente un valor umbral de 45%. La situación es diferente por lo que respecta a la confirmación del diagnóstico. Tradicionalmente era precisa la práctica de una biopsia hepática con medición de la concentración hepática de hierro (CHH). El test genético permite obviar la práctica de biopsia hepática con intención diagnóstica cuando el sujeto es homocigoto para *C282Y* o heterocigoto compuesto. Si la ferritina es inferior a 1.000 ng/ml, las transaminasas son normales y no hay hepatomegalia, puede descartarse la presencia de cirrosis o fibrosis significativa<sup>12</sup>. Si no se presentan estas circunstancias, la biopsia hepática puede estar indicada pero únicamente con intención pronóstica. Por el contrario, si el estudio genético es negativo o detecta heterocigosidad para una sola de las mutaciones, debe seguirse el proceso diagnóstico previo al descubrimiento de *HFE* y se precisa siempre la biopsia hepática con determinación del IHH (CHH en mmol/g/edad del paciente). Un caso peculiar lo constituye la cirrosis hepática. En esta condición, tanto la alteración de los parámetros del hierro como la sobrecarga hepática de hierro (incluso con IHH > 1,9) son muy frecuentes, por lo que los criterios habituales de diagnóstico carecen de especificidad<sup>13</sup>. El test genético nos será entonces particularmente útil.

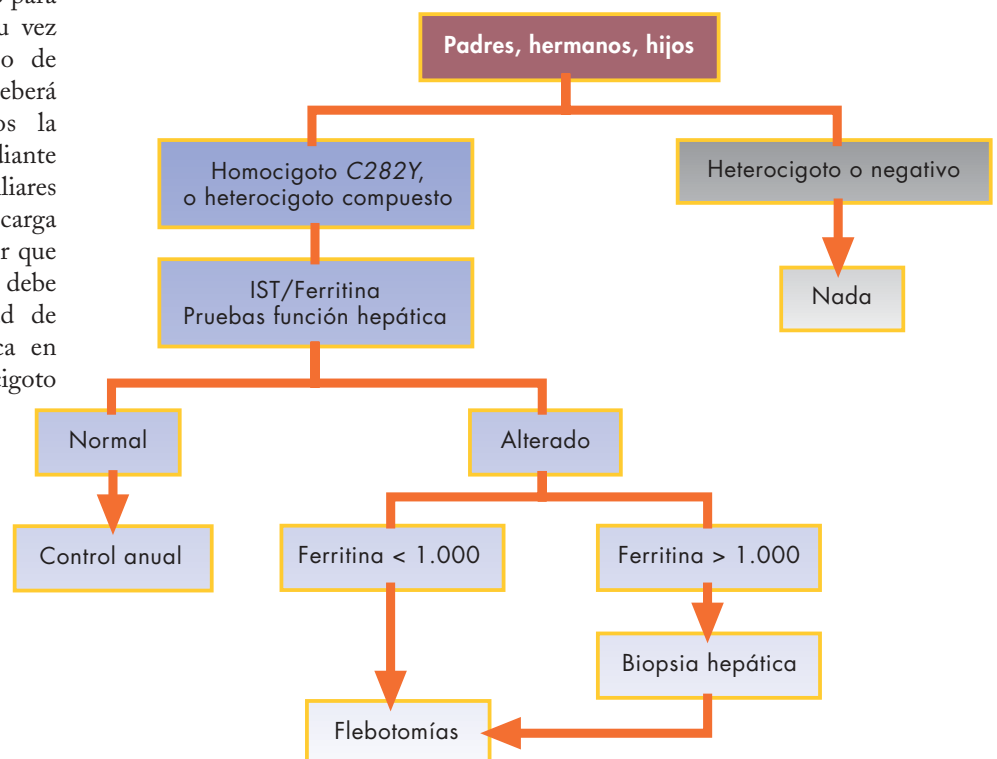
## Utilidad del diagnóstico genético en el cribado poblacional

La HH es una enfermedad frecuente, con una fase presintomática prolongada, fácilmente detectable y con un tratamiento eficaz capaz de prevenir la aparición de prácticamente todas las manifestaciones clínicas. Por todo ello, se trata de una condición idónea para el cribado poblacional. Numerosos datos sugieren que el cribado poblacional mediante IST es coste-eficaz<sup>14</sup>. Respecto al diagnóstico genético en el cribado poblacional, los datos disponibles, derivados fundamentalmente de estudios hipotéticos, sugieren que es más útil como test de confirmación que como primera técnica de cribado<sup>15</sup>. A los inconvenientes ya citados al hablar del diagnóstico individual (penetrancia incompleta de *C282Y* y existencia de HH no asociadas a *HFE*) se suma el elevado coste del test genético y los posibles efectos sociales o psicológicos derivados del diagnóstico de HH en una proporción importante de sujetos que nunca van a presentar expresión fenotípica de la enfermedad. Por todo ello, en la actualidad, no puede recomendarse el test genético como método inicial de cribado de HH en la población general.

## Utilidad del diagnóstico genético en el estudio familiar (algoritmo 2)

El estudio de las mutaciones de *HFE* simplifica considerablemente el estudio familiar. Partiendo de un homocigoto para *C282Y*, los familiares que sean a su vez homocigotos se considerarán como de riesgo para el desarrollo de HH y deberá evaluarse periódicamente en ellos la presencia de sobrecarga de hierro mediante marcadores fenotípicos. En los familiares heterocigotos el desarrollo de sobrecarga de hierro es muy improbable a no ser que concurren otras circunstancias, pero debe informarse acerca de la posibilidad de transmitir la predisposición genética en caso de emparejarse con otro heterocigoto o con un homocigoto.

**Algoritmo 2.** Estudio familiar a partir de un homocigoto para *C282Y*



## Conclusión

El test genético (determinación de la mutaciones *C282Y* y *H63D*) facilita la confirmación de la sospecha diagnóstica de hemocromatosis hereditaria evitando, en la mayoría de los casos, la biopsia hepática. Dada la elevada prevalencia de las mutaciones en familiares de primer grado, constituye la prueba diagnóstica de elección para el cribado familiar de pacientes homocigotos (*C282Y*) o heterocigotos compuestos (*C282Y/H63D*). Sin embargo, no parece aconsejable utilizarlo como primer test diagnóstico en el cribado individual o poblacional ni considerarlo como criterio suficiente para el diagnóstico de la enfermedad en ausencia de sobrecarga férrica.

## Bibliografía

1. Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 368-372.
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class-I like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
3. Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996; 14: 251-252.
4. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996; 14: 249-251.
5. Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A et al. Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterology* 1998; 114: 996-1002.
6. Sánchez M, Bruguera M, Bosch J et al. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp gene mutation in Spanish patients with Hereditary Hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998; 29: 725-728.
7. Fabrega E, Castro B, Sánchez-castro L et al. The prevalence of the Cys282Tyr mutation in the hemochromatosis gene in Cantabria in patients diagnosed with hereditary hemochromatosis. *Med Clin* 1999; 112: 451-453.
8. Pardo A y Grupo Español para el Estudio de la Hemocromatosis Hereditaria. Hemocromatosis Hereditaria en España. Impacto del diagnóstico genético. *Gastroenterol y Hepatol* 2000; 24: 89.
9. 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: 718-724.
10. Bulaj ZJ, Richards S, Phillips JD et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1529-1535.
11. EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33: 485-504.
12. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115: 929-936.
13. Cotler SJ, Bronner MP, Press RD et al. End-stage liver disease without hemochromatosis associated with elevated hepatic iron index. *J Hepatol* 1998; 29: 257-262.
14. Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for hemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trial. *J Med Screen* 1996; 3: 178-184.
15. Basset ML, Leggett BA, Hallyday JW et al. Analysis of the cost of population screening for hemochromatosis using biochemical and genetic markers. *J Hepatol* 1997; 27: 517-524.
16. Adams PC, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1593-1600.

## Bibliografía recomendada

Bacon BR, Powell LW, Adams PC et al.  
Molecular Medicine and Hemochromatosis:  
At the Crossroads. *Gastroenterology* 1999;  
116: 193-207.

Amplia revisión de los nuevos conocimientos sobre la enfermedad hasta 1999, abordando tanto aspectos de genética, patogenia y epidemiología como conceptos clinicoprácticos sobre su manejo.

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

Aporta algunos datos nuevos sobre genética y patofisiología que aún no estaban recogidos en revisiones anteriores.

Pietrangelo A. Hemochromatosis 1998: is one gene enough? *J Hepatol* 1998; 29: 502-509.

Especialmente útil para comprender los nuevos aspectos de la patogenia de la hemocromatosis y el papel del gen *HFE*. Aborda aspectos innovadores de definición y clasificación de la enfermedad.

EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33: 485-504.

Documento del grupo de expertos de la Conferencia de Consenso sobre Hemocromatosis presentada en Sorrento en 1999, así como el documento elaborado por un jurado a partir de la revisión del primero. Proporciona las directrices acerca de algunos aspectos de la enfermedad e identifica cuestiones donde el conocimiento no está bien establecido. La perspectiva es fundamentalmente clínica y epidemiológica.