

# Hemocromatosis hereditaria: estudio fenotípico de una población española



Manuel Vázquez-Romero<sup>a</sup>, Daniel Boixeda-de Miquel<sup>a</sup>,  
Isabel Vallcorba-Gómez del Valle<sup>b</sup>, José Ramón Foruny-Olcina<sup>a</sup>,  
Carlos Martín de Argila<sup>a</sup> y Carlos San Román-Cos-Gayón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

<sup>b</sup>Servicio de Genética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** La hemocromatosis hereditaria (HH) presenta una importante variabilidad fenotípica y es una enfermedad en la que influyen muchos factores.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Incluimos a 88 pacientes diagnosticados de HH, en los que se analizó los principales datos clínicos y analíticos y se valoró la influencia de 6 variables en la intensidad de la sobrecarga de hierro.

**RESULTADOS:** Un 38,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 28,5-49,6) de los pacientes no mostró ninguno de los síntomas típicos de la enfermedad. Un 30,9% (IC del 95%, 21,7-41,7) presentaba alteraciones del metabolismo de la glucosa. Se detectó elevación de la sideremia en un 75,0% (IC del 95%, 64,4-83,3), del índice de saturación de la transferrina (IST) en un 95,4% (IC del 95%, 88,1-98,5) y de la ferritina sérica en un 93,2% (IC del 95%, 85,1-97,1) de los casos, respectivamente, además de objetivarse una elevación de la alanina aminotransferasa y de la fosfatasa alcalina en un porcentaje apreciable de pacientes. La ferritina se elevó significativamente más en varones (1.329,4 [913,2] frente a 656,6 [644,5] ng/ml;  $p < 0,001$ ), en mayores de 45 años (1.293,9 [1.006,9] frente a 868,9 [642,8] ng/ml;  $p = 0,023$ ) y en no donantes de sangre (1205,2 [926,8] frente a 524,8 [365,9] ng/ml;  $p < 0,001$ ). El IST fue del 81,9 (19,6%) en los homocigotos C282Y y del 65,7 (19,2%) en el resto de genotipos HFE ( $p = 0,002$ ). No se detectó diferencias del IST respecto al sexo, la edad o la situación de donante de sangre. La sideremia fue significativamente mayor en los infectados por el virus de la hepatitis C (251,8 [24,4] frente a 182,8 [45,8] µg/dl;  $p = 0,001$ ).

**CONCLUSIONES:** Los pacientes de HH presentan una marcada variabilidad fenotípica, por lo que los síntomas sirven únicamente como orientación diagnóstica. Debe profundizarse en la relación entre la HH y el metabolismo de la glucosa. Los índices relacionados con el hierro pueden estar influidos por la edad, el sexo, el genotipo, la donación habitual de sangre, la ingesta de alcohol y la infección por el virus de la hepatitis C.

**Palabras clave:** Hemocromatosis. Fenotipo. Sobrecarga de hierro. Transferrina.

## Hereditary hemochromatosis: phenotypic study in a Spanish population

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Hereditary hemochromatosis (HH) displays an important phenotypic variability and is a disease influenced by many factors.

**PATIENTS AND METHOD:** We included 88 patients with HH. Main clinical and laboratory data were analyzed, and the influence of 6 variables on intensity of iron overload was evaluated.

**RESULTS:** In 38.6% (95% confidence interval [CI], 28.5-49.6%) patients, none of the typical symptoms of the disease was observed. 30.9% (95% CI, 21.7-41.7%) showed abnormalities of the glucose metabolism. We detected an increase in sideremia in 75.0% patients (CI 95%, 64.4-83.3%), transferrin saturation index (TSI) in 95.4% (CI 95%, 88.1-98.5%) and ferritin in 93.2% (CI 95%, 85.1-97.1%) of patients. In addition, we observed increased values of GPT and alkaline phosphatase in an appreciable percentage of patients. Ferritin was significantly higher in men (1329.4 [913.2] ng/ml vs 656.6 [644.5] ng/ml;  $p < 0.001$ ), and in those older than 45 years (1293.9 [1006.9] ng/ml vs 868.9 [642.8] ng/ml;  $p = 0.023$ ) and in not blood donors (1205.2 [926.8] vs 524.8 [365.9] ng/ml;  $p < 0.001$ ). TSI was 81.9% (19.6) in C282Y homozygotes and 65.7% (19.2) in the rest of HFE genotypes ( $p = 0.002$ ). Differences of TSI with regard to sex, age or status of blood donor were not detected. Sideremia was significantly higher in patients infected by virus C (251.8 [24.4] µg/dl vs 182.8 [45.8] µg/dl;  $p = 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** HH patients have a noticeable phenotypic variability, and for that reason clinical symptoms are only orientative for the diagnosis. The relationship between HH and glucose metabolism should be investigated further. Iron parameters can be influenced by age, sex, HFE genotype, blood donation, alcohol intake and hepatitis C virus infection.

**Key words:** Hemochromatosis. Phenotype. Iron overload. Transferrin.

El trabajo se ha realizado mientras M. Vázquez-Romero estaba contratado en el Programa de Recursos Humanos y Difusión de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III (proyecto de investigación n.º CM0300045). Además, se encuadra en la Red Nacional de Investigación en Hepatología y Gastroenterología, y está financiada en parte por una beca del Instituto de Salud Carlos III (C03/O2).

Correspondencia: Dr. M. Vázquez-Romero.  
Meléndez Valdés, 67, 5.º C. 28015 Madrid. España.  
Correo electrónico: correomanolgorro@yahoo.es

Recibido el 11-2-2005; aceptado para su publicación el 28-6-2005.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno autosómico recesivo descrito por primera vez en el siglo XIX por Trousseau y Von Recklinghausen. En 1996 se descubrió su estrecha relación con 2 mutaciones del gen *HFE* (C282Y y H63D), que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6<sup>1</sup>.

La HH cursa con un importante aumento de la absorción duodenal del hierro, lo que ocasiona su sobrecarga progresiva en el organismo. En la mayoría de casos esta entidad no se manifiesta hasta la cuarta o quinta décadas de la vida, ya que en las fases iniciales los depósitos de hierro no provocan ningún síntoma clínico. A lo largo de los años comienzan a aparecer progresivamente signos y síntomas en diversos órganos, de modo que pueden verse afectados el páncreas, el corazón, el hígado o el hipotálamo, entre otros. Como consecuencia de este depósito férrico tisular puede aparecer diabetes mellitus, cardiopatía, hepatopatía crónica o cirrosis, hipogonadismo, hiperpigmentación cutánea y otros síntomas más inespecíficos, como dolor abdominal, artralgias o astenia, que en muchas ocasiones son los síntomas iniciales<sup>2</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia clínica y familiar, el estudio genético, la histología hepática, la cuantificación de hierro en tejido hepático y la determinación de la sideremia, de la saturación de la transferrina (IST) y de la ferritina<sup>3</sup>.

El tratamiento consiste en la realización de flebotomías periódicas, con lo que se persigue reducir la cantidad total de hierro en el organismo y, por tanto, la lesión orgánica ocasionada por la sobrecarga patológica del metal. Este tratamiento es muy efectivo para eliminar el exceso de hierro y, si se realiza en estadios iniciales de la enfermedad, consigue evitar las complicaciones futuras, de modo que la esperanza media de vida en estos pacientes es similar a la de la población general. Sin embargo, no siempre es posible el diagnóstico temprano de la enfermedad, de modo que, en algunos casos, en el momento del diagnóstico ya hay una importante afectación orgánica, con lo que se puede evitar la progresión, pero no la lesión ya establecida.

El fenotipo clinicoanalítico de los pacientes con HH puede presentar importantes variaciones en función de la edad, del sexo (en mujeres hay cierta «protección fisiológica», por la menstruación y el embarazo) o de otros factores que a su vez pueden inducir sobrecarga de hierro como, por ejemplo, la ingesta de alcohol. En este sentido se podría afirmar que la HH es un trastorno de base genética cuya expresión fenotípica estaría influida por la propia historia natural de la enfermedad (edad y sexo) y por determinados factores ambientales.

El presente estudio descriptivo pretende determinar y cuantificar objetivamente los principales rasgos fenotípicos (clínicos, analíticos, etc.) de los pacientes afectados de HH, además de valorar la influencia de 6 variables (sexo, edad, ingesta de alcohol, situación de donante de sangre, genotipo *HFE* e infección por el virus de la hepatitis C) en el grado e intensidad de la sobrecarga de hierro en estos pacientes.

## Pacientes y método

Se estudió a una población remitida a la consulta del Servicio de Gastroenterología (Hospital Ramón y Cajal) que presentaba sospecha diagnóstica de HH por datos clínicos o analíticos (elevación de hierro y/o ferritina) o eran familiares directos de un caso de HH previamente conocido. Se estudió a un total de 527 individuos, de los que se excluyó a los que no se adecuaban a los criterios diagnósticos de HH y cuya sobrecarga de hierro era achacable exclusivamente a otras causas (hemosiderosis secundarias) y todos los familiares sin datos diagnósticos objetivos de HH. Para llegar al diagnóstico de certeza o de exclusión se siguió un protocolo que se detalla posteriormente. En el proceso se siguieron las directrices éticas recogidas en la Declaración de Helsinki. El diagnóstico definitivo de HH se estableció según los criterios siguientes:

– Analíticos: a) aumento de la sideremia, de la ferritina y/o de la IST, y b) mutaciones del gen *HFE*.  
– Histológicos: a) depósito hepatocelular de hemosiderina grado III/IV con método Scherer<sup>4</sup>, y b) concentración de hierro en tejido hepático mayor de 5.000 µg/g de tejido seco y/o índice de hierro hepático superior a 1,9.

Finalmente, se diagnosticó a 88 pacientes de HH. Antes de comenzar el tratamiento con flebotomías se realizó una exhaustiva historia clínica y familiar en la que se incluyeron preguntas expresamente dirigidas al conocimiento de los síntomas y signos clínicos característicos de la enfermedad. Respecto a los antecedentes personales se especificó el consumo de alcohol diario expresado en gramos, que se calculó mediante la fórmula:

$$\Sigma_i \text{ consumo diario de la bebida } i \text{ (ml)} \times \text{graduación de la bebida } i / 0,8 / 100$$

Además, se realizó hemograma, bioquímica completa que incluyó perfil hepático, proteinograma, sideremia, ferritina, IST, estudio de coagulación, porfirinas, serología frente a virus hepatotropos y biopsia hepática, previo consentimiento informado.

En los laboratorios Reference (Barcelona) se procedió a la cuantificación de hierro hepático, para lo cual se determinó mediante espectrofotometría la concentración de hierro expresado en micromoles por gramo de tejido seco procedente de la biopsia hepática.

Además se determinó las mutaciones C282Y y H63D del gen *HFE*. El estudio de estas mutaciones se realizó en el Servicio de Genética de nuestro hospital. A partir del ADN de sangre periférica de los pacientes se amplificó por reacción en cadena de la polimerasa 2 fragmentos de 387 pb y 208 pb que contienen dichas mutaciones. La mutación C282Y se detectó mediante la digestión del fragmento amplificado de 387 pb con la enzima de restricción Rsa I. La mutación H63D se detectó mediante la digestión del fragmento amplificado de 208 pb con la enzima Mbo I. Finalmente se procedió a la separación mediante electroforesis en geles de poliacrilamida y con tinción con bromuro de etidio.

De los 88 pacientes finalmente diagnosticados se había podido realizar la biopsia hepática en 69 de ellos. La biopsia se efectuó con control ecográfico según la técnica convencional y utilizando aguja Tru-cut. En todos estos casos el informe realizado por el Servicio de Anatomía Patológica cumplía los criterios histológicos descritos. El estudio histológico no se pudo rea-

lizar en los otros 19 pacientes debido a la negativa del paciente, a dificultades de acceso de la aguja de biopsia, a la obtención de insuficiente material histológico o a la existencia de contraindicaciones formales para su realización. En un porcentaje de estos casos se recurrió a la realización de resonancia magnética del hígado para la valoración de la sobrecarga de hierro. En la tabla 1 se detallan las características bioquímicas, genéticas e histológicas que finalmente nos permitieron determinar con fiabilidad el diagnóstico de HH en los 88 pacientes. Para el análisis posterior se valoró especialmente los parámetros directamente relacionados con el hierro. Las cifras de ferritina sérica se expresaron en ng/ml y se midieron hasta noviembre de 2000 con el equipo inmunoradiométrico Spectria® (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia); posteriormente, hasta el 2001, mediante el sistema Technicon Immuno1® (Bayer, Leverkusen, Alemania) y desde entonces con el Advia Centaur Immunoassay system® (Bayer, Tarrytown, NY, EE.UU.). La sideremia se expresó en µg/dl y se midió hasta el año 2000 en el autoanalizador Hitachi 747® (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Alemania) y después en el autoanalizador Aeroset® (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, EE.UU.). Finalmente el IST se expresó en porcentaje y el intervalo rango normal fue entre el 20 y el 45%. El índice se calculó según la siguiente fórmula:

$$\left( \frac{\text{Sideremia en } (\mu\text{g/dl} \times 100)}{\text{(ferritina en ng/ml} \times 1,27)} \right)$$

## Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 10.0. Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar). Cuando se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95% de la media aritmética se hizo multiplicando 1,96 por el error estándar de la media. Para la comparación de las medias entre los grupos se utilizaron las pruebas de la t de Student y la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. Para la comparación de porcentajes se utilizó el test de la  $\chi^2$ . En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05.

## Resultados

La edad media (desviación estándar) de los 88 pacientes finalmente diagnosticados de HH fue 46,5 (12,9) años, con extremos entre 21 y 76 años. Respecto del sexo, 60 de ellos (68,2%) eran varones, con una edad media de 46,9 (12,9) años, mientras que 28 pacientes (31,8%) eran mujeres con una edad media de 45,7 (13,1) años. La diferencia de edades entre ambos sexos no fue significativa ( $p = 0,68$ ).

Con respecto al genotipo, 67 pacientes eran homocigotos C282Y, 12 eran heterocigotos compuestos C282Y/H63D, 1 paciente era heterocigoto C282Y, 2 eran homocigotos H63D, 3 eran heterocigotos H63D y, por último, 3 no presentaron ninguna de las 2 mutaciones descritas (tabla 2).

## Síntomas y signos clínicos en el momento del diagnóstico

Se recogió los síntomas y los signos relacionados con el cuadro clínico clásico de HH y los otros relacionados genéricamente con las hepatopatías crónicas.

En cuanto a los síntomas y signos mayores, se observó artralgias en el 37,2% (IC del 95%, 27,2-48,3) de los pacientes, hepatomegalia en el 30,6% (IC del 95%,

TABLA 1

## Criterios diagnósticos de hemocromatosis hereditaria seguidos en la población estudiada (n = 88)

Principales características diagnósticas	N.º de pacientes
Biopsia positiva. Homocigoto C282Y. IST > 60%	45
Biopsia positiva. Homocigoto C282Y. IST 52 y 54% (ambas mujeres)	2
Biopsia positiva. Homocigoto C282Y. Ferritina > 500 ng/ml	4
Biopsia positiva. Doble heterocigoto C282Y-H63D. IST > 60%	5
Biopsia positiva. Doble heterocigoto C282Y-H63D. Hierro en hígado > 5.000 µg/g. IHH > 2	3
Biopsia positiva. Doble heterocigoto C282Y-H63D. Ferritina > 500 ng/ml	2
Biopsia positiva. Otros genotipos. IST > 60%. Ferritina > 500 ng/ml	6
Biopsia positiva. Otros genotipos. IHH > 2. Ferritina > 500 ng/ml. RM compatible	1
Biopsia positiva. Otros genotipos. Ferritina > 500 ng/ml	1
Sin biopsia. Homocigoto C282Y. IST > 60%. Ferritina > 500 ng/ml. RM compatible	1
Sin biopsia. Homocigoto C282Y. Ferritina > 500 ng/ml. RM compatible	1
Sin biopsia. Homocigoto C282Y. IST > 60%. RM compatible	3
Sin biopsia. Homocigoto C282Y. IST > 60%. Ferritina > 500 ng/ml	8
Sin biopsia. Homocigoto C282Y. IST > 60%	4
Sin biopsia. Doble heterocigoto C282Y-H63D. IST > 60%. Ferritina > 500 ng/ml	2

IST: índice de saturación de la transferrina; IHH: índice de hierro hepático; RM: resonancia magnética.

TABLA 2

## Estudio del genotipo HFE

H63D	C282Y		
	Homocigoto	Heterocigoto	Ausente
Homocigoto	—	—	2 (2,3%)
Heterocigoto	—	12 (13,6%)	3 (3,4%)
Ausente	67 (76,1%)	1 (1,1%)	3 (3,4%)

21,3-41,6), atrofia o hipotrofia testicular en el 13,5% (IC del 95%, 5,9-26,3) de los varones, hiperpigmentación cutánea en el 12,6% (IC del 95%, 6,7-21,8), impotencia en el 12,3% (IC del 95%, 5,4-24,1) de los varones, astenia en el 11,6% (IC del 95%, 5,9-20,7) y signos de cardiopatía en el 5,7% (IC del 95%, 2,1-13,4) de los casos.

Además, se observó ardor epigástrico en el 27,6% de los pacientes, dolor abdominal inespecífico en el 20,7%, prurito en el 15%, diátesis hemorrágica en el 11,5%, lesiones dermatológicas de diversa naturaleza en el 9,2%, eritrosis palmar en el 4,6%, coluria en el 3,4%, ictericia en el 2,3% e hipertricosis en el 1,2% de los casos. En ningún paciente se objetivó ascitis peritoneal ni presencia de carcinoma hepatocelular en el momento del diagnóstico.

#### Metabolismo de la glucosa

Se estableció tres categorías en función de las cifras de glucosa en sangre venosa medidas en situación basal y a las 2 h de la administración de 75 g de glucosa (prueba de la sobrecarga oral):

- Normal (basal < 120 mg/dl; 2 h < 120 mg/dl): 69,1% (IC del 95%; 57,7-78,6).
- Intolerancia hidrocarbonada (basal < 120 mg/dl; 2 h: 120-180 mg/dl): 16,1% (IC del 95%, 9,1-26,3).
- Diabetes mellitus (basal > 120 mg/dl; 2 h > 180 mg/dl): 14,8% (IC del 95%: 8,2-24,8).

Al valorar en su conjunto los síntomas y los signos principales de la HH (pigmentación cutánea, diabetes mellitus, hepatopatía y/o hepatomegalia, cardiopatía, artralgias, astenia, impotencia y/o hipotrofia testicular) se observó que aparecían uno o varios de ellos en 54 de los 88 pacientes. Por el contrario, 34 pacientes (38,6% [IC del 95%: 28,5-49,6]) no presentaban ninguno de ellos en el momento del diagnóstico. Este subgrupo de pacientes estaba completamente asintomático o presentaba síntomas no relacionados con la HH, como ardor epigástrico o lesiones cutáneas inespecíficas.

#### Datos analíticos

Al comparar los resultados con respecto a los márgenes de normalidad establecidos en nuestro laboratorio, se detectó una elevación en las cifras de alanina aminotransferasa, sideremia, ferritina, IST y fosfatasa alcalina en un amplio porcentaje de pacientes (tabla 3). No se detectó alteraciones en las cifras correspondientes a la hemoglobina, hematíes, hematocrito, leucocitos y cada uno de los subtipos celulares, plaquetas, estudio de coagulación, glucosa, urea, creatinina, aspartatoaminotransferasa, gammaglutamil-

TABLA 3

#### Parámetros analíticos alterados en la población estudiada

	Porcentaje de pacientes con valores fuera del intervalo de referencia (IC del 95%)	Valores de referencia
ALT (U/dl)	48,8% (37,5-59,1)	5-40
Fosfatasa alcalina (U/l)	59,8% (48,6-69,9)	42-128
Hierro (µg/dl)	75,0% (64,4-84,3)	25-156
IST (%)	95,4% (88,1-98,5)	20-45
Ferritina (ng/ml)	93,2% (85,1-97,1)	14-179

ALT: alanina aminotransferasa; IST: índice de saturación de la transferrina; IC: intervalo de confianza.

transpeptidasa, bilirrubina, triglicéridos, colesterol, proteínas totales, inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), alfafetoproteína y porfirinas.

En relación con el IST, se consideró 2 puntos de corte arbitrarios (el 45 y el 60%), frecuentemente propuestos como puntos de corte para el cribado de la enfermedad en la población general; en la población estudiada se objetivó una sensibilidad para el diagnóstico del 95,4% (IC del 95%; 88,1-98,5) para el primero y del 77,2% (IC del 95%, 66,7-85,1) para el segundo.

Por último, con respecto a la ferritina, para poder valorar las posibles diferencias entre los 2 sexos, se consideró un punto de corte arbitrario (500 ng/ml) habitualmente utilizado en la práctica clínica.

ca. El 13,3% de los varones y el 42,8% de las mujeres presentaban cifras de ferritina inferiores a 500 ng/ml, mientras que el 86,7% de los varones y el 57,2% de las mujeres presentaban cifras superiores a 500 ng/ml. Al comparar los porcentajes de pacientes con ferritina mayor de 500 ng/ml según el sexo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ).

#### Intensidad de la sobrecarga de hierro en función de diversas variables clínicas

Se valoró la influencia de 6 variables en el grado de sobrecarga férrica. Para ello se utilizó la ferritina, que se considera un buen marcador para estimar los depósitos totales de hierro, aunque la correla-

TABLA 4

#### Sobrecarga férrica según diferentes variables en la población estudiada

	Sexo		p
	Mujer (n = 28)	Varón (n = 60)	
Hierro (µg/dl)	179,1 (49,6)	193,2 (49,6)	0,22 (NS)
IST (%)	78,4 (16,8)	77,9 (22,4)	0,90 (NS)
Ferritina (ng/ml)	656,6 (644,5)	1.329,4 (913,2)	< 0,001
	Edad (años)		p
	< 45 (n = 39)	> 45 (n = 45)	
Hierro (µg/dl)	180,1 (39,7)	196,3 (55,5)	0,12 (NS)
IST (%)	79,4 (21,3)	76,5 (20,2)	0,54 (NS)
Ferritina (ng/ml)	868,9 (642,8)	1.293,9 (1006,9)	0,023
	Genotipo HFE		p
	Otras mutaciones (n = 21)	Homocigoto C282Y (n = 67)	
Hierro (µg/dl)	182,3 (61,1)	190,7 (45,9)	0,57 (NS)
IST (%)	65,7 (19,2)	81,9 (19,6)	0,002
Ferritina (ng/ml)	1.113,1 (730,6)	1.111,1 (941,4)	0,99 (NS)
	Donante de sangre		p
	Sí (n = 10)	No (n = 66)	
Hierro (µg/dl)	181,9 (59,2)	187,9 (48,8)	0,73 (NS)
IST (%)	76,5 (19,9)	77,3 (20,7)	0,78 (NS)
Ferritina (ng/ml)	524,8 (365,9)	1.205,2 (926,8)	< 0,001
	Ingesta de alcohol		p
	< 80 g/día (n = 80)	> 80 g/día (n = 7)	
Hierro (µg/dl)	189,2 (50,8)	189,5 (39,1)	0,98 (NS)
IST (%)	79,1 (20,6)	69,8 (20,2)	0,29 (NS)
Ferritina (ng/ml)	1.101,9 (909,3)	1.358,6 (636,6)	0,46 (NS)
	Infección por el VHC		p
	Negativo (n = 78)	Positivo (n = 5)	
Hierro (µg/dl)	182,8 (45,8)	251,8 (24,4)	0,001
IST (%)	77,9 (20,5)	91,4 (12,4)	0,15 (NS)
Ferritina (ng/ml)	1.070,7 (892,4)	1.722,2 (596,9)	0,11 (NS)

Resultados expresados como media (desviación estándar). IST: índice de la saturación de la transferrina; NS: no significativo; VHC: virus de la hepatitis C; test estadístico: t de Student para muestras independientes.

ción no siempre es muy estrecha<sup>5</sup>, ya que además puede comportarse como reactante de fase aguda. Además valoramos la sideremia y el IST.

Los resultados se resumen en la tabla 4. Entre todos los datos destaca una elevación marcadamente significativa de los valores de ferritina en los varones, en los mayores de 45 años y en los individuos no donantes de sangre. Respecto al IST, destacó una elevación estadísticamente significativa en los homocigotos C282Y. Es destacable que el IST alcanzó valores muy similares al compararlos según el sexo, la edad y la situación previa de donante de sangre. Por último, al estudiar la sideremia, se observó diferencias significativas en los infectados por el virus de la hepatitis C.

## Discusión

En nuestra serie se observó que un 76,1% de los pacientes diagnosticados de HH eran homocigotos para la mutación C282Y, cifra bastante similar a la descrita en otros estudios españoles<sup>6</sup> y sólo discretamente inferior a las comunicadas por Sánchez et al<sup>7,8</sup>, aunque algún estudio ha encontrado resultados muy dispares<sup>9</sup>. Actualmente una de las polémicas más intensas gira en torno a la verdadera expresión de la homocigosis C282Y. Para poder determinarla con exactitud, se necesitarían series muy amplias, ya que se trata de una mutación en realidad no tan frecuente. Altés et al<sup>10</sup> han estudiado recientemente a 1.146 pacientes nacidos en Cataluña y han observado una frecuencia de la homocigosis C282Y del 0,1%<sup>10</sup>, mientras que Sánchez et al<sup>11</sup>, tras estudiar a 5.370 donantes españoles, describen un 0,15% de homocigotos C282Y<sup>11</sup>. La verdadera expresión de la homocigosis C282Y requeriría además un seguimiento hasta, al menos, la quinta o sexta décadas de la vida para poder estimar con exactitud la verdadera importancia de esta alteración genética. En este sentido, sería muy importante poder distinguir entre la expresividad bioquímica, la expresividad clínica e incluso la expresividad histológica de esta entidad, ya que, como es sabido, puede haber determinados factores que hagan que el desarrollo florido y «clásico» de la enfermedad ocurra más en determinadas circunstancias que en otras. En este sentido, este trabajo pretende aportar alguna luz sobre el fenotipo clinicoanalítico de un grupo de pacientes de HH cuyo diagnóstico se ha apoyado en diversos datos diagnósticos que se tratan de reflejar en la tabla 1, en la que resulta difícil no poder llegar a concluir este diagnóstico con los datos que aparecen reflejados. Es evidente que el tema del diagnóstico de la HH no es tan sencillo y que permanece

en discusión, y no se puede afirmar la existencia de ningún dato completamente patognomónico aun obviando la distorsión que, además, aportan otros factores ferrogénicos demostrados, como son la ingesta de alcohol o la infección por el virus de la hepatitis C. Sobre este último punto es importante destacar que puede coexistir la infección por el virus de la hepatitis C o la ingesta de abundante alcohol con la presencia del diagnóstico de HH, aunque esto añade cierta complejidad e incertidumbre clínica. Además, la evolución temporal de la enfermedad y la existencia de factores externos —y acaso otros factores genéticos no conocidos que pueden modularla— dificultan aún más el abordaje diagnóstico. En individuos con datos analíticos, genéticos e histológicos evidentes o muy indicativos de la enfermedad, pero que no presenten síntomas clásicos (p. ej., por ser aún demasiado jóvenes para haber desarrollado alguna lesión), no debería excluirse el diagnóstico. En este sentido, uno de los principales objetivos de este trabajo es precisamente observar la situación clínica de un grupo de pacientes en un momento muy concreto de la evolución de la enfermedad.

De esta forma, en los resultados se observa que un porcentaje apreciable de pacientes diagnosticados de HH no presenta ningún síntoma ni signo clínico propio de la enfermedad, lo que indica una amplia variabilidad fenotípica entre los distintos pacientes. Ya se ha explicado que la inclusión como pacientes afectados de HH a individuos asintomáticos o con síntomas no achacables a la enfermedad se ha basado en los datos reflejados en la tabla 1. En la serie que se presenta, esto sucede en un 38,6% de los pacientes, cifra ligeramente más elevada que la descrita previamente (27%) por Adams et al<sup>12</sup>, si bien es cierto que los pacientes presentan una edad media relativamente joven, por lo que una población de mayor edad sin duda expresaría más síntomas. De cualquier manera, es fundamental el diagnóstico y el tratamiento tempranos en estos pacientes y, para ello, los síntomas clínicos sólo pueden tomarse como datos orientativos, pero de ningún modo definitivos. Es importante destacar además la elevada frecuencia con que aparecen síntomas bastante inespecíficos, como son la astenia, las artralgias o el dolor abdominal inespecífico.

Por otra parte, se ha observado que casi un tercio de los pacientes estudiados podría tener alteraciones de la sobrecarga oral de glucosa secundarias a resistencia insulínica<sup>13</sup> o diabetes mellitus, lo que añade más interés a la investigación conjunta de ambas entidades clínicas. En este sentido, es importante recordar que

un porcentaje apreciable de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 podría presentar mutaciones del gen *HFE*<sup>14,15</sup>. Incluso se ha podido detectar la posible influencia de la mutación C282Y en el desarrollo de retinopatía diabética en algún subgrupo de pacientes<sup>16</sup>.

Respecto a los parámetros analíticos estudiados, se ha observado, lógicamente, una elevación de la sideremia, de la ferritina y del IST, lo que se ha descrito ampliamente desde hace muchos años. Además, se ha podido detectar la elevación de la alaninoaminotransferasa y de la fosfatasa alcalina, siendo quizá ésta última la menos estudiada previamente, lo que podría requerir alguna valoración posterior para poder definir una posible utilidad como dato analítico de sospecha. En los pacientes con HH, las cifras de ferritina en los varones pueden ser aproximadamente el doble que en las mujeres, lo que puede explicarse por la protección natural que suponen las pérdidas menstruales y los embarazos en la mujer. De hecho, algunos estudios han demostrado que en una población aparentemente sana la deficiencia de hierro es mucho más frecuente en las mujeres, mientras que la sobrecarga lo es en los varones<sup>17,18</sup>. Según los resultados presentados, un porcentaje de mujeres bastante superior al de varones presentó unas cifras inferiores a 500 ng/ml, por lo que posiblemente utilizar la cifra de ferritina como parámetro muy fiable en los casos de sospecha diagnóstica, como ocurre frecuentemente en la práctica clínica habitual, puede resultar un poco temerario, especialmente en el caso de las mujeres. También se ha podido constatar una mayor elevación de la sideremia en los varones, aunque sin significación estadística. Todo lo anterior podría explicar por qué en ocasiones se ha propuesto que la HH pudiera ser menos frecuente y menos grave en el sexo femenino. En este sentido, Moirand et al<sup>19</sup> revisaron la influencia del sexo en la HH y concluyeron que en los varones la ferritina se eleva bastante más (lo que coincide con los resultados de este trabajo) y que es más frecuente la aparición y el desarrollo de diabetes o cirrosis que en las mujeres, mientras que éstas generalmente suelen presentar síntomas más leves e inespecíficos, igualándose todo ello tras la menopausia<sup>19</sup>. Por tanto, es probable que la HH pueda estar subestimada en las mujeres, lo que debería tenerse en cuenta en los programas de cribado y de diagnóstico temprano de la enfermedad.

Con respecto a la edad, y de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, se ha observado un mayor depósito de hierro en los pacientes mayores de 45 años y también una tendencia a una mayor elevación de la sideremia en este subgru-



po. La edad en el momento del diagnóstico es clave y, de hecho, es la mejor medida para evitar las complicaciones posteriores. Por lo que se explicará más adelante, el IST es el parámetro que más puede ayudar en el diagnóstico temprano de la enfermedad, ya que es el que se altera antes y de forma más evidente. En nuestra serie se observa una buena sensibilidad si se utiliza el 60% como punto de corte, valor que aumentaría al 95,4% si se acepta el 45%, aunque en ese caso se perdiera especificidad. Estos datos sólo serían válidos para valorar la sensibilidad en la población estudiada, pero no serían extrapolables a la población general, aunque pueden aportar alguna luz sobre este asunto. Hay discrepancias respecto a la elección del punto de corte óptimo<sup>20,21</sup>. McGrath et al<sup>22</sup> han propuesto un nomograma a partir de la ferritina y del IST para detectar a homocigotos de la HH, lo que podría tener utilidad futura en el enfoque diagnóstico. Posiblemente sería necesario fomentar más intensamente el desarrollo de programas de cribado de la HH, tanto en atención primaria como en revisiones regulares de empresa o de otro tipo. Estos programas estarían basados en unas cifras de IST en torno al 45%. Posteriormente, habría que estudiar con más profundidad a los individuos sospechosos en función del resto de datos en su conjunto y quizá establecer el 60% como un buen punto de corte para la confirmación diagnóstica de los casos dudosos.

Otro aspecto a tener cuenta y que queda claramente demostrado en este estudio es el desarrollo de una sobrecarga férrica más intensa en los pacientes que no son donantes de sangre. Es bastante lógico, ya que, al fin y al cabo, la donación habitual hace las veces de un tratamiento a menor escala. Sería interesante considerar otros factores, como el número previo de donaciones, la frecuencia de la donación o los valores iniciales de ferritina, para lo que necesitaríamos una muestra que incluyera a un número más elevado de donantes de sangre. Sobre este asunto es importante recordar aquí que en la actualidad no hay un consenso aceptado sobre la posibilidad de utilizar, con fines terapéuticos, la sangre extraída a estos pacientes en las flebotomías. En este sentido, las legislaciones varían mucho entre los distintos países y sería deseable promover más intensamente este debate en España.

Con respecto al IST, se puede afirmar que es un parámetro muy útil para el diagnóstico temprano de estos pacientes. Esto es especialmente cierto en los homocigotos C282Y, en los que se han encontrado claras diferencias, de modo que el IST se eleva más en ellos, como también postulan McLaren et al<sup>23</sup>. Es muy

probable que la homocigosis C282Y influya muy directamente en el mecanismo de absorción duodenal del hierro, de modo que, cuando hay una alteración más grave del gen *HFE*, se producirá una absorción más intensa, lo que se reflejaría rápida y fielmente en el IST. Por el contrario, en el presente estudio no se han encontrado cifras más elevadas de ferritina en los homocigotos C282Y que en otros genotipos, lo que podría explicarse porque en la acumulación del metal en los tejidos influyen también otros factores que no afectan tanto al mecanismo de absorción. De hecho, en estos pacientes el IST no parece verse influido por el sexo, por la edad ni por la situación de donante de sangre, 3 factores que, como ya se ha comentado, influyen claramente en las cifras de ferritina. Probablemente ninguno de los 3 factores tiene por qué influir demasiado en la intensidad o, si se quiere, en la velocidad de absorción del hierro en el duodeno. El alcohol es un cofactor que favorece la sobrecarga de hierro. Los resultados reflejan una tendencia a una mayor elevación de ferritina en los pacientes que bebían más de 80 g de alcohol diarios, aunque sin alcanzar la significación estadística, posiblemente por el escaso número de pacientes de este subgrupo. En este sentido hay que valorar los resultados obtenidos por Scotet et al<sup>24</sup>, quienes en una población mayor demuestran diferencias significativas, por lo que suponemos que la muestra estudiada por nosotros es insuficiente en este punto. De hecho se ha visto que la ingesta de cantidades elevadas de alcohol en estos pacientes puede multiplicar hasta por 9 el riesgo de desarrollar cirrosis, lo que probablemente no sólo se debe al papel tóxico directo del alcohol, sino también a una mayor sobrecarga de hierro en el hígado<sup>25</sup>.

Otro factor ambiental que ha demostrado inducir una sobrecarga férrica es el virus de la hepatitis C. En esta serie se observa una marcada elevación de los 3 parámetros estudiados, muy relevante y significativo en el caso de la sideremia, y es además el subgrupo de pacientes que presentó unas cifras medias de ferritina más elevadas. Desgraciadamente son pocos pacientes, ya que no es especialmente frecuente la asociación de ambas entidades en la práctica clínica habitual. Creemos que este hecho ha contribuido a que estas diferencias respecto al IST y a la ferritina no alcancen la significación estadística. Todo ello dificulta la obtención de conclusiones definitivas. De cualquier forma, algunos estudios ya han demostrado que en los pacientes que presentan simultáneamente HH e infección por el virus de la hepatitis C se observa una lesión hepática mayor<sup>26</sup>.

Todavía quedan áreas donde profundizar en la HH. Nos encontramos ante una enfermedad muy grave si no se trata, con un tratamiento eficaz y con importante variabilidad fenotípica, en la que influyen diversas variables genéticas y ambientales que deben investigarse aún más. Finalmente, hay que recordar que lo fundamental sigue siendo diagnosticar pronto y bien al mayor número posible de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet.* 1996;13:399-408.
2. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol.* 1994;356:293-302.
3. Martínez-Vázquez C, Martínez J, Gil M, Sopena B, Torres J, Cordeiro E, et al. Prevalencia de la hemocromatosis en trabajadores sanos. Importancia de añadir en la analítica de perfil bioquímico una saturación de transferrina. *An Med Interna.* 2000;17:628-31.
4. Schener PJ, Williams R, Muir AR. Hepatic pathology in relatives of patients with haemochromatosis. *J Pathol Bacteriol.* 1962;84:53-64.
5. Beutler E, Felitti V, Ho NJ, Gelbart T. Relationship of body iron stores to levels of serum ferritin, serum iron, unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation in patients with iron storage disease. *Acta Haematol.* 2002;107:145-9.
6. Guix P, Picornell A, Parera M, Galmes A, Obrador A, Ramon MM, et al. Distribution of *HFE* C282Y and H63D mutations in the Balearic Islands (NE Spain). *Clin Genet.* 2002;61:43-8.
7. Sánchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodés J, Ballesla F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp *HFE* gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol.* 1998;29:725-8.
8. Sánchez M, Bruguera M, Quintero E, Barrio Y, Mazzara R, Rodés J, et al. Hereditary hemochromatosis in Spain. *Genet Test.* 2000;4:171-6.
9. De Diego C, Murga MJ, Martínez-Castro P. Frequency of *HFE* H63D, S65C, and C282Y mutations in patients with iron overload and controls from Toledo, Spain. *Genet Test.* 2004;8:263-7.
10. Altés A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig T, Maya AJ, et al. Prevalence of the C282Y, H63D, and S65C mutations of the *HFE* gene in 1146 newborns from a region of Northern Spain. *Genet Test.* 2004;8:407-10.
11. Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C, et al. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol.* 2003;38:745-50.
12. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1997;25:162-6.
13. Hramiak IM, Finegood DT, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med.* 1997;20:110-8.
14. Kwan T, Leber B, Ahuja S, Carter R, Gerstein HC. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med.* 1998;21:251-7.
15. Moczulsky DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in *HFE* gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001;24:1187-91.

16. Peterlin B, Globocnik Petrovic M, Makuc J, Hawlina M, Petrovic D. A hemochromatosis-causing mutation C282Y is a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *J Hum Genet.* 2003;48:646-9.
17. Niederau C, Niederau CM, Lange S, Littauer A, Abdel-Jalil N, Maurer M, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in western Germany. *Ann Intern Med.* 1998;128:337-45.
18. Altés A, Ruiz MA, Castell C, Roure E, Tresserras R. Déficit y sobrecarga de hierro en la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc).* 2004;123:131-3.
19. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med.* 1997;127:105-10.
20. 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 5211 voluntary blood donors. *Hepatology.* 2000;31:1160-4.
21. McCullen MA, Crawford DHG, Dimeski G, Tate J, Hickman PE. Why there is discordance thresholds for transferrin saturation when screening for hereditary hemochromatosis. *Hepatology.* 2000;32:1410-1.
22. McGrath JS, Deugnier Y, Moirand R, Jouanolle A-M, Chakrabarti S, Adams PC. A nomogram to predict C282Y hemochromatosis. *J Lab Clin Med.* 2002;140:6-8.
23. McLaren ChE, McLachlan GJ, Halliday JW, Webb SI, Leggett BA, Jazwinska EC, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1998;114:543-9.
24. Scotet V, Mèrou MC, Mercier AY, Chanu B, Le Faou T, Raguènes O, et al. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am J Epidemiol.* 2003;158:129-34.
25. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DHG. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2002;122:281-9.
26. Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2002;36:687-91.

## FE DE ERRORES

En el artículo titulado «Anafilaxia por picadura de himenóptero: estudio de 113 casos» (*Med Clin [Barc]*. 2005;125:417-20) se deslizó un error en el nombre y apellidos del segundo autor. *Donde dice:* «Luis Alonso-González», *debe decir:* «Luis Alonso González-Sánchez».