



# Hemocromatosis: etiopatogenia, diagnóstico y estrategia terapéutica

I. Ortiz Polo, J.M. Paredes Arquiola, A. López Serrano y E. Moreno-Osset

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España. Universidad de Valencia. Valencia. España.

## Palabras Clave:

- Hemocromatosis
- Hierro
- Hefcidina
- Gen *HFE*
- Mutación
- Flebotomía

## Keywords:

- Hemochromatosis
- Iron
- Hefcidin
- *HFE* gene
- Mutation
- Phlebotomy

## Resumen

La hemocromatosis hereditaria (HH) engloba varios trastornos hereditarios caracterizados por un aumento de la absorción intestinal de hierro, y una acumulación posterior en los tejidos. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 90%) con HH tienen mutaciones en el gen *HFE*. Aproximadamente el 95% de las personas con HH con mutación *HFE* son homocigotos para la mutación C282Y. Estudios poblacionales indican que la mutación C282Y tiene una penetrancia incompleta. Las mutaciones en los genes relacionados con el hierro que codifican la hemojuvelina, hepcidina, ferroportina, receptor de transferrina 2 y la ferritina constituyen las HH no relacionadas con el gen *HFE*. En HH-*HFE* el exceso de hierro se deposita preferentemente en el citoplasma de las células de los múltiples órganos, incluyendo el hígado, páncreas, corazón, glándulas endocrinas, la piel y las articulaciones. Los síntomas están relacionados con el daño de estos órganos. El diagnóstico incluye estudios del metabolismo del hierro, pruebas genéticas y biopsia hepática para evaluar la concentración de hierro hepático y el grado de lesión hepática. Las flebotomías previenen y revierten la acumulación del exceso de hierro y son el tratamiento de elección.

## Abstract

### Hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategy

Hereditary hemochromatosis (HH) constitutes several inherited disorders characterized by an increased intestinal absorption of iron with its subsequent accumulation in tissues. Most (approximately 90%) patients with HH have mutations in *HFE*. Approximately 95% of persons with *HFE*-related HH are homozygous for the C282Y mutation. Population studies indicate that the penetrance of the C282Y mutation is incomplete. Mutations in the iron-related genes encoding for hemojuvelin, hepcidin, ferroportin, transferrin receptor 2 and ferritin result in non-*HFE* related HH. In *HFE*-related HH the excess iron is preferentially deposited in the cytoplasm of parenchymal cells of various organs, including the liver, pancreas, heart, endocrine glands, skin and joints. Symptoms are related to damage of these organs. The diagnosis includes iron studies, genetic testing and liver biopsy to assess the hepatic iron concentration and degree of liver injury. Because phlebotomy prevents and reverses the accumulation of excess iron, it is the treatment of choice.

## Introducción

En sentido estricto, el término hemocromatosis denota el trastorno producido por la acumulación patológica de hierro (Fe) en el organismo. En la práctica clínica, este término se reserva para denotar aquellas situaciones en las que la acumulación de Fe es debida a un trastorno congénito de su metabolismo (hemocromatosis hereditaria [HH]). La acumulación de Fe, por otra parte, puede ser secundaria a otras causas, en cuyo caso se denomina sobrecarga férrica secundaria.

## Hemocromatosis hereditaria

Es un síndrome caracterizado por una absorción intestinal excesiva de Fe que establece un estado de sobrecarga férrica en distintos órganos, especialmente hígado, corazón y páncreas, de carácter progresivo, causando un deterioro anatómico y funcional de dichos órganos. Es el defecto genético más frecuente en la población de raza blanca y se transmite en la mayor parte de los casos por herencia autosómica recesiva.

## Clasificación

La HH incluye diferentes formas clínicas que responden a distintos tipos de alteraciones genéticas; todas ellas comparten una absorción intestinal de Fe anormalmente elevada y, adicionalmente, los cuatro tipos con herencia recesiva comparten unos niveles bajos de hepcidina urinaria y plasmática. En la tabla 1 se detallan las diferentes formas clínicas de la HH.

### Hemocromatosis hereditaria relacionada con el gen *HFE* o tipo I

Está causada por una mutación del gen *HFE*, localizado en el brazo corto del cromosoma 6. El significado del acrónimo HFE proviene de la contracción del término en inglés relacionado con HLA-H que es la región del sistema HLA cercano al gen que codifica la proteína, y FE como símbolo del Fe. Se transmite de forma autosómica recesiva. Con una prevalencia de 1/200-300 habitantes caucásicos, este es el tipo más frecuente de HH, constituyendo más del 90% de los casos<sup>1</sup>. Las mutaciones del gen *HFE* que originan la HH tipo I pueden adoptar las siguientes formas:

**Mutación homocigota C282Y.** El 90-95% de los pacientes con HH tipo I tienen una mutación homocigota del gen *HFE*, por la que la proteína resultante tiene sustituida una tirosina por una cisteína en la posición 282 (C282Y).

Esta mutación tiene una gran variabilidad geográfica, siendo muy frecuente en Estados Unidos, Gran Bretaña, Francia, Canadá y Australia.

**Mutación heterocigota H63D/C282Y.** El 5% de los pacientes con HH tipo I son homocigotos compuestos (C282Y en un alelo y en el otro alelo la mutación H63D). En esta última, el aminoácido aspartato ha sido sustituido por la his-

TABLA 1

### Clasificación de los síndromes de hemocromatosis hereditaria (HH)

#### HH relacionada con el gen *HFE* o HH tipo I

Mutación homocigota C282Y

Mutación heterocigota H63D/C282Y

#### HH no relacionada con el gen *HFE*

HH tipo II o HH juvenil

Mutación hemojuvelina (HJV). HH tipo IIa

Mutación hepcidina. HH tipo IIb

HH tipo III, asociada al receptor 2 de la transferrina (TfR2)

HH tipo IV, mutación de la ferroportina (SLC40A1)

HH tipo V, mutación de la H-ferritina

Sobrecarga de hierro en África Subsahariana

#### Miscelánea: otras formas de HH

HH asociada a la mutación del gen transportador metal divalente 1 (DMT1)

Atransferrinemia congénita

Aceruloplasminemia hereditaria

tidina en la posición 63. Esta variante es más frecuente en la Europa mediterránea y en la India, y es responsable de sobrecarga moderada de Fe y de baja penetrancia.

**Otras mutaciones *HFE*.** En casos aislados, se han detectado otras mutaciones como la S65C, donde la cisteína es sustituida por la serina en la posición 65, y se ha relacionado con sobrecarga férrica cuando se asocia con la mutación C282Y en el otro alelo<sup>2</sup>.

### Hemocromatosis hereditaria no relacionada con el gen *HFE*

En los casos restantes (10%) la excesiva absorción intestinal de Fe es causada por mutaciones de otros genes, como el de ferroportina, hemojuvelina (HJV), hepcidina (HAMP) o del receptor de la transferrina 2 (TfR2)<sup>3</sup>.

Como en la mutación del gen *HFE*, la mutación de cualquiera de estos genes ocasionará una disminución en la producción de HAMP y, como consecuencia, se producirá una liberación inadecuada de Fe desde los macrófagos y enterocitos al plasma. En este grupo de HH se incluyen los siguientes tipos:

**Hemocromatosis hereditaria tipo II o juvenil.** La HH juvenil puede ser debida a una mutación del gen *HJV*, dando lugar a la HH tipo IIa, o a una mutación de la HAMP (gen *HAMP* [*hepcidin antimicrobial peptide*]) que origina la HH tipo IIb. En ambas, la herencia es autosómica recesiva. En la HH tipo IIa la mutación se localiza en el cromosoma 1q21 y en la HH tipo IIb en el cromosoma 19q13.

Las mutaciones de los genes *HJV* y *HAMP* originan las formas clínicas más agresivas de HH. Afectan a niños o adultos jóvenes de menos de 30 años, de ambos sexos. Se presentan en sujetos de raza blanca y procedencia europea, y se caracterizan clínicamente por originar hipogonadismo hipogonadotropo, cardiomiopatía, hepatomegalia, cirrosis hepática y pigmentación melánica de la piel.

**Hemocromatosis hereditaria tipo III.** Se produce por mutación del receptor 2 de la transferrina (TfR2), localizado en el cromosoma 7q22. Clínicamente es similar a la HH tipo I,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3807118>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3807118>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)