

EDITORIALES

Cribado genético de la hemocromatosis hereditaria en España. Situación actual



Albert Altés

Servicio de Hematología. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética que afecta fundamentalmente a personas de raza blanca y que se caracteriza por un incremento en la absorción intestinal de hierro a lo largo de la vida. Los pacientes afectados suelen presentar síntomas cuando superan el cuarto decenio y en sus fases finales la enfermedad se manifiesta en forma de diversos trastornos crónicos, como cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, artritis e impotencia¹. Clásicamente, la enfermedad se diagnosticaba en etapas tardías, cuando la aparición de múltiples procesos orgánicos hacía sospechar la presencia de esta entidad (fase irreversible). En los últimos años, la aparición de pruebas serológicas y genéticas ha posibilitado el diagnóstico temprano de esta enfermedad y la instauración rápida de tratamiento con flebotomías, con excelentes resultados.

Existen dos métodos validados para el diagnóstico temprano de los pacientes asintomáticos con hemocromatosis hereditaria. El más antiguo es el método serológico, en concreto, el índice de saturación de la transferrina. Presenta algunos problemas, entre ellos que no está perfectamente estandarizado. Distintos laboratorios no utilizan el mismo procedimiento analítico. Tampoco existe un acuerdo absoluto en los porcentajes de saturación que se consideran óptimos para el cribado. Éstos van del 45 al 65%. Dos estudios han evaluado la sensibilidad y especificidad de esta prueba para el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, uno a partir de 4.679 personas que consultaron en una clínica estadounidense (sensibilidad: 0,52; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,34-0,69, especificidad: 0,91; IC del 95%, 0,9-0,91)², y otro, francés y practicado en 1.679 donantes de sangre (sensibilidad: 0,66; especificidad: 0,9)³. Podemos concluir que se trata de una prueba barata, útil y fácil de realizar. No obstante, un importante inconveniente es que los resultados obtenidos dependen mucho de la edad del sujeto, por lo que resulta recomendable realizarlo a diversas edades de un mismo individuo.

El descubrimiento en 1996 por Feder et al⁴ del defecto genético presente en la mayor parte de casos de hemocromatosis ha revolucionado su diagnóstico temprano. En nuestro país, el 80% de los pacientes afectados de hemocromatosis hereditaria son homocigotos para la mutación C282Y del gen *HFE* y casi un 10% más son dobles heterocigotos para las mutaciones C282Y y H63D del mismo gen⁵. La identificación temprana de los neonatos con estos genotipos permitiría establecer pautas de conducta sencillas y prácticas (donación de sangre trimestral a partir de la mayoría de edad en adelante) que supondrían la erradicación de las

consecuencias clínicas de esta enfermedad en España. En cuanto a su sensibilidad y especificidad, cuando el diagnóstico genético se realiza mediante los medios técnicos y el control de calidad óptimo, prácticamente no se observan errores. Las ventajas son obvias: se trata de una prueba que solamente debe realizarse una vez en cada individuo y resultaría muy práctico aprovechar la logística operativa en nuestro país para el diagnóstico de enfermedades en el neonato. Sin embargo, presenta como inconvenientes que se trata de una prueba relativamente cara y que los niños diagnosticados no presentan una enfermedad real, sino sólo una predisposición a desarrollar hemocromatosis. De hecho, algunos de los niños diagnosticados no presentarían jamás afectación orgánica aunque no se les ofreciera tratamiento. En algunos países como Francia, se ha considerado que no resulta ético el diagnóstico genético neonatal de enfermedades que afectan exclusivamente al adulto, porque sería preferible diagnosticarlas en la edad adulta para que el interesado pudiera ejercer su autonomía y valorar el interés del diagnóstico. Sin embargo, la hemocromatosis podría ser una excepción a esa regla, puesto que su detección temprana no supone un diagnóstico en sí mismo, sino más bien un dato que permite hacer ciertas recomendaciones en el ámbito de la salud (donaciones de sangre, control bioquímico periódico, etc.). En general, el diagnóstico genético ha sido bien aceptado por las familias a las que se les ha ofrecido.

La hemocromatosis hereditaria podría cumplir todos los preceptos establecidos por la Organización Mundial de la Salud para la realización del cribado poblacional de una enfermedad⁶. Estos preceptos son: *a)* la enfermedad debe tener una prevalencia significativa; *b)* la enfermedad debe asociarse a un pronóstico de gravedad en caso de no recibir tratamiento; *c)* debe disponerse de pruebas diagnósticas no invasivas capaces de detectar la enfermedad en fase asintomática; *d)* debe disponerse de tratamientos efectivos que modifiquen significativamente la historia natural de la enfermedad, y *e)* el escrutinio de la enfermedad debe resultar coste-efectivo.

Vamos a repasar cada uno de estos preceptos en el caso particular de la hemocromatosis hereditaria y en España.

No cabe duda de que la hemocromatosis hereditaria (o al menos la predisposición genética a desarrollarla) es relativamente prevalente en nuestro país. Nuestro grupo ha investigado recientemente en Cataluña, con precisión y sin sesgo, la prevalencia de las mutaciones del gen *HFE* que predisponen a más de 1.000 neonatos nacidos consecutivamente a sufrir hemocromatosis. Uno de cada 1.000 neonatos en España es homocigoto para la mutación C282Y del gen *HFE*, mientras que uno de cada 100 es doble heterocigoto para las mutaciones C282Y y H63D del mismo gen⁷.

En España hay numerosos casos bien documentados de afectación orgánica grave secundaria a hemocromatosis hereditaria. Fundamentalmente, los pacientes presentan fibrosis y cirrosis hepática, en ocasiones en fase terminal o con

Este trabajo ha sido posible gracias a la beca FIS PI020235.

Correspondencia: Dr. A. Altés.
Servicio de Hematología. Hospital de l'Esperit Sant.
Avda. Mossèn Pons i Rabadà, s/n.
08923 Sta. Coloma de Gramenet. Barcelona. España.
Correo electrónico: aaltés@hes.scs.es

Recibido el 7-4-2005; aceptado para su publicación el 25-4-2005.

transformación a hepatocarcinoma. También presentan diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca grave. No hay duda entre los especialistas de que la hemocromatosis hereditaria puede causar grave morbilidad y mortalidad.

Como ya se ha señalado anteriormente, disponemos de pruebas serológicas y genéticas aptas para el cribado de la enfermedad.

Desde hace años sabemos que el tratamiento de la hemocromatosis a base de flebotomías (o eritroaféresis) reduce de forma muy significativa los síntomas atribuibles a la enfermedad y elimina el riesgo de complicaciones graves en los individuos en fase inicial, mientras que mejora el pronóstico de aquellos que ya presentan lesiones de carácter irreversible⁸⁻¹¹.

De todos los preceptos establecidos por la Organización Mundial de la Salud, el más difícil de evaluar es el relativo a que el diagnóstico temprano resulte coste-eficaz, es decir, que el escrutinio poblacional, y con ello el diagnóstico temprano de los pacientes, resulte más barato que ofrecer tratamiento a los pacientes en fase avanzada/irreversible. Todo médico tiende a rebelarse ante esta perspectiva economista de la medicina, pues resulta imposible evaluar el impacto económico del sufrimiento humano. No obstante, en un mundo de grandes necesidades en sanidad y con presupuestos limitados, es normal y posiblemente imprescindible realizar estudios de coste-eficacia en asuntos como el que estamos tratando. Este punto se está estudiando en España y se ha estudiado ya en otros países, y posiblemente resulta el aspecto crucial en la decisión sobre el escrutinio general. Así que vamos a dedicarle una atención especial.

Como ya hemos explicado, nuestro grupo ha efectuado un primer esfuerzo para realizar un estudio de coste-eficacia, y el primer paso ha consistido en la cuantificación precisa y sin sesgo de la prevalencia de las mutaciones del gen *HFE* en más de 1.000 neonatos en Cataluña. La frecuencia alélica de la mutación C282Y en España es del 3% (IC del 95%, 2,2-3,7%) y la de la mutación H63D del 20% (IC del 95%, 19-22%, la más alta observada en el mundo)⁷. Un segundo dato imprescindible para calcular el coste-eficacia es conocer la penetrancia de la enfermedad. Desgraciadamente, no disponemos por ahora de estudios en España relativos a este tema, y es difícil saber si dispondremos de ellos algún día, puesto que para realizarlos se necesitaría genotipar a un número muy significativo de personas mayores de 50 años (por cada homocigoto C282Y a detectar debería cribarse a 1.000 personas, así que para detectar un número de, por ejemplo, 25 homocigotos se deberían realizar estudios genéticos a 25.000 personas) para después determinar con precisión el grado de afectación orgánica en el grupo de personas diagnosticadas genéticamente. El coste de un estudio así sería muy alto y resulta poco probable que fuera costeado por las agencias nacionales de evaluación de procesos diagnósticos, sobre todo porque los datos de penetrancia que estiman estudios similares realizados en otras partes del planeta son bajos. Los estudios realizados en el mundo que intentan evaluar la penetrancia de la hemocromatosis han resultado difíciles y controvertidos, debido a sesgos de tipo metodológico. Por ejemplo, los estudios realizados sobre población de donantes de sangre excluyen (por definición) a todos los «enfermos», y los estudios basados en enfermos procedentes de mutualidades no son representativos de la población general. Además, se han utilizado distintos criterios de enfermedad en diferentes estudios. El paciente con hemocromatosis puede presentar diversos grados de enfermedad, que van desde la debilidad corporal o la elevación de los valores de transaminasas hasta la lesión orgánica como la diabetes o la fibrosis/cirrosis hepáticas. De-

pendiendo del criterio de enfermedad elegido, la penetrancia ha sido forzosamente distinta. La penetrancia también ha dependido de las pruebas realizadas a los sujetos en estudio. Por ejemplo, la presencia de fibrosis/cirrosis hepática ha sido mucho más frecuente en los estudios en los que se realizaba biopsia hepática sistemática a todos los pacientes con genética compatible que en aquéllos en los que se restringía esta prueba. Otro dato importantísimo es la edad de la población estudiada. Extrayendo datos de los estudios mejor diseñados puede concluirse que más del 80% de los individuos homocigotos C282Y presentan elevación importante de la saturación de la transferrina (prácticamente el 100% de los varones), que más del 80% de los varones de más de 50 años presentan elevación significativa de la ferritina y que, aproximadamente, un 25% de los pacientes son portadores de fibrosis o cirrosis hepática y un 50% presentan algún signo ligado a la hemocromatosis¹²⁻¹⁶. Puede que en un futuro nos ayude a precisar más la penetrancia el conocimiento de otras alteraciones genéticas que se suman a las ya conocidas en el gen *HFE* y que pueden modificar el fenotipo de expresión de la hemocromatosis, como ya ha sucedido con algunas ya comunicadas, como mutaciones en los genes *HAMP* y *hemojuvelina*¹⁷⁻¹⁹.

La agencia nacional francesa de acreditación y evaluación de la salud (ANAES) ha publicado recientemente una evaluación clínica y económica completa del cribado de la hemocromatosis *HFE-1* en el año 2004²⁰. Dado que la frecuencia alélica de la mutación C282Y en España es similar a la observada en población blanca francesa (salvo en zonas concretas de Francia, como la Bretaña, donde la frecuencia es mayor) y no hay razones para pensar que los datos de penetrancia sean en nuestro país muy distintos que los del vecino galo, los datos obtenidos son muy interesantes y posiblemente extrapolables a España. Los técnicos franceses concluyen que no se dan las condiciones óptimas para recomendar un cribado de la población general para la hemocromatosis tipo *HFE-1*, aunque sí recomiendan realizar estudios piloto de ámbito regional. La misma agencia asegura que, dada esta decisión, son necesarios programas de guía para el diagnóstico de la hemocromatosis, y aseguran que emitirán en breve recomendaciones al respecto. Si a la luz de estos datos o de los que en un futuro obtengan las agencias de evaluación de España llegamos a la conclusión de que el escrutinio genético de la hemocromatosis no resulta coste-eficaz en España, cabe preguntarse qué haremos entonces.

Como ya se ha comentado anteriormente, el paciente con hemocromatosis que puede diagnosticarse a partir de la sospecha clínica es un paciente en fase irreversible. Está claro que, como médicos, no puede ser nuestro objetivo diagnosticar a estos pacientes en esa fase. Como de lo que se trata es de diagnosticar a pacientes en fase asintomática (y resulta imposible adivinar qué paciente está en riesgo), resulta necesario seguir las directrices apuntadas por algunos expertos y solicitar pruebas de escrutinio (fundamentalmente el índice de saturación de la transferrina y la ferritina sérica) a individuos que aparentemente no presentan trastorno alguno¹. Pueden ser buenas oportunidades los análisis de empresa o los estudios de control del médico de familia. Pero esto nos conduce a una paradoja, porque esa medida termina constituyendo en la práctica un escrutinio encubierto, no reglado y mucho más imperfecto. Es de esperar que diversos médicos soliciten la prueba de escrutinio a los mismos pacientes, incluso es fácil que un médico solicite a un mismo paciente el test de escrutinio en diversas ocasiones. Los laboratorios clínicos verán aumentar sin parar las peticiones para realizar índices de saturación de la transferrina y concentraciones de ferritina sérica (como ya

empieza ya a suceder ahora). Por otra parte, algunas personas que no acuden usualmente a su médico jamás realizarán la prueba. En definitiva, la negativa de las autoridades sanitarias a realizar la prueba de escrutinio de forma reglada no llevaría aparejado un ahorro económico, sino al contrario, redundaría en un mayor gasto diagnóstico y una reducción muy significativa de la equidad diagnóstica (un dato que contrasta con la voluntad de los países de la Unión Europea de disponer de una sanidad equitativa).

Todavía nos queda por analizar una última consecuencia negativa de no realizar el cribado reglado. En un sistema de escrutinio organizado y eficiente, a todas las personas homocigotas C282Y o dobles heterocigotas C282Y/H63D se les podría aconsejar para que fueran excelentes donantes de sangre cuando llegaran a la mayoría de edad. Es cierto que existen algunas reticencias entre los responsables de centros de transfusión a admitir como donantes a personas en tratamiento por hemocromatosis, dado que su donación no es absolutamente altruista, pero posiblemente estas reticencias desaparecerían ante un colectivo muy numeroso (el 1% de la población), con 18 años y sin enfermedad alguna (sólo un rasgo genético que les predispone a sufrir hemocromatosis) que desean donar en un banco de sangre en lugar de destruir este precioso fluido. Cabe señalar al respecto que la sangre de donantes hemocromatósicos se admite en países como EE.UU. o Canadá, y que en algunos países de la Unión Europea también se admiten las donaciones de pacientes con hemocromatosis en fase de mantenimiento (que es la que nos ocupa) como Francia e Italia. No parece que un país que dista de ser autosuficiente en hemoderivados y que importa diversos productos sanguíneos procedentes de donantes retribuidos (como la inmunoglobulina humana polivalente o el factor de Von Willebrand) pueda permitirse despreciar la sangre del 1% de su población sana.

En nuestra opinión, en España debería producirse un amplio debate respecto a este tema en el que intervinieran responsables de la administración, de los servicios de hemoterapia, expertos en bioética, representantes de los pacientes con hemocromatosis y representantes de la población general, para sopesar los pros y contras de una iniciativa polémica que nos permite la tecnología actual, pero que está frenada por ahora por razones económicas y éticas de difícil comprensión para muchos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2383-97.
- Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of *HFE* genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med*. 2000;133:329-37.
- Biehler-Chapuis C. Dépistage de l'hémochromatose génétique chez 3,500 donneurs de sang du Puy-de-Dôme [tesis doctoral]. Clermont-Ferrand: Université de Clermont-Ferrand I; 2002.
- 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;14:399-408.
- Sánchez M, Bruguera M, Quintero E, Barrio Y, Mazzara R, Rodés J, et al. Hereditary hemochromatosis in Spain. *Genet Test*. 2000;4:171-6.
- EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol*. 2000;33:485-504.
- Altes A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig T, Maya AJ, et al. Prevalence of C282Y, H63D and S65C mutations of *HFE* gene in 1,146 newborns from a region of northern Spain. *Gen Test*. 2004;8:407-10.
- McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med*. 1999;106:619-24.
- Niederer C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985;313:1256-62.
- Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1991;101:368-72.
- Fargion S, Mandelli C, Piperno A, Cesana B, Fracanzani AL, Fraquelli M, et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1992;15:655-9.
- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population – based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med*. 1999;34:718-24.
- Deugnier Y, Jouanolle AM, Chaperon J, Moirand R, Pithois C, Meyer JF, et al. Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis: a study of 9,396 french people. *Br J Haematol*. 2002;118:1170-8.
- Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1529-35.
- Beutler E. The *HFE* Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2003;101:3347-50.
- Ajioka RS, Kushner JP. Clinical consequences of iron overload in hemochromatosis homozygotes. *Blood*. 2003;101:3351-4.
- Jacolot S, Gac G, Scotet V, Quere I, Mura C, Ferec C. *HAMP* as a modifier gene that increase the phenotypic expression of the *HFE* p.C282Y homozygous genotype. *Blood*. 2004;103:2835-40.
- Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, Capron D, Viprakasit V, Miller A, et al. Digenic inheritance of mutations in *HAMP* and *HFE* results in different types of haemochromatosis. *Hum Mol Genet*. 2003;12:2241-7.
- Le Gac G, Scotet V, Ka C, Gourlaouen I, Bryckaert L, Jacolot S, et al. The recently identified type 2A juvenile haemochromatosis gene (*HJV*), a second candidate modifier of the C282Y homozygous phenotype. *Hum Mol Genet*. 2004;13:1913-8.
- Disponible en: <http://www.anaes.fr>