

LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA. UN EJEMPLO DE HETEROGENEIDAD CLÍNICA Y GENÉTICA

M. BAIGET¹, V. BACH¹, N. FREIXENET²,
M.J. BARCELÓ¹ Y A. ALTÉS³

¹Servicio de Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²ABS Canaletes. ICS. Cerdanyola del Vallés.

³Servicio de Hematología. Hospital Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet.

Resumen

El hierro es un elemento esencial para la vida. Su déficit provoca la enfermedad más frecuente en la especie humana, la anemia ferropénica. Sin embargo, en sociedades desarrolladas no es la ferropenia la alteración más frecuente del metabolismo de este metal, sino la sobrecarga. Las mismas características que hacen del hierro un elemento insustituible por su capacidad de aceptar y donar electrones, le capacitan, en situaciones de atesoramiento patológico, para causar daño tisular severo (oxidación debida a la formación de radicales libres).

El término hemocromatosis primaria de base genética se refiere a una enfermedad caracterizada por una acumulación progresiva de hierro tisular, debido a una regulación anómala de la absorción intestinal de hierro. Su prevalencia es alta en población caucásica (1/200-1.000 individuos). Una mutación (C282Y) en forma homocigota del gen denominado *HFE* se presenta en un porcentaje elevado de los enfermos.

Un aspecto controvertido al respecto de la hemocromatosis es la penetrancia atribuible a esta alteración genética. Mientras que es incontrovertible que algunos pacientes homocigotos para la mutación C282Y del gen *HFE* pueden llegar a los 80 años sin presentar trastornos orgánicos graves, otros sufren complicaciones como cirrosis hepática, diabetes o hepatocarcinoma en edades tempranas. La acumulación de hierro en los pacientes afectados resulta asimismo variable.

Recientemente se han descrito distintos genes implicados también en el metabolismo del hierro (*HAMP*, *TfR2*, *SCL40A1*, *HJV*). La hipótesis que se plantea es que la interacción de mutaciones en el gen *HFE* con anomalías en estos genes (¿modificadores?) podría explicar las diferencias en la expresión fenotípica del atesoramiento de hierro.

Introducción

Desde la identificación del gen *HFE* en 1996¹ y con el descubrimiento de otros genes cuyas mutaciones causan también, hemocromatosis hereditaria, se ha efectuado un avance muy relevante en el conocimiento

del metabolismo del hierro y en el diagnóstico de los estados primarios de sobrecarga de hierro.

El término hemocromatosis primaria engloba aquellas anomalías hereditarias en proteínas implicadas en el transporte y regulación de la absorción de hierro que conllevan una acumulación progresiva de hierro tisular. Feder et al¹ atribuyeron la forma más frecuente de hemocromatosis hereditaria a la existencia, en estado homocigoto, de la mutación C282Y del gen *HFE*. Su prevalencia es alta en Europa y América del Norte, y afecta a una de cada 200 a 1.000 personas, disminuyendo según un gradiente geográfico Norte-Sur². En España, el 85 % de los pacientes con criterios clínicos clásicos de hemocromatosis son homocigotos para esta mutación³.

Un pequeño porcentaje de los pacientes son heterocigotos dobles para una segunda mutación (H63D) del mismo gen. En general, las personas homocigotas para la mutación H63D presentan niveles de hierro hepático ligeramente incrementados, pero casi nunca sufren hemocromatosis franca⁴. No obstante, se ha demostrado que existe una asociación entre el incremento leve de los depósitos férricos y la presentación posterior de diabetes mellitus, un hecho de gran trascendencia epidemiológica.

Se ha estimado que en España, la frecuencia alélica de la mutación C282Y en los neonatos es de 0,03 (IC 95 %: 0,022-0,037), que el 4,5 % de la población es portadora heterocigota y que uno de cada 1.000 individuos es homocigoto para la misma. Por otra parte, la frecuencia alélica de la mutación H63D en España es la mayor del mundo (22 %) y el porcentaje de homocigotos es muy elevado (4 %) ⁵. Siguiendo la nomenclatura OMIM, la hemocromatosis hereditaria causada por mutaciones en el gen *HFE* se denomina de tipo 1 (OMIM 235200).

Un aspecto controvertido al respecto de la hemocromatosis en los últimos años ha sido la penetrancia atribuible a esta alteración genética. Las estimaciones iniciales de penetrancia fueron siempre muy altas (> 80 %) y sin duda estuvieron influidas por un sesgo de selección (todos los pacientes diagnosticados lo habían sido por la clínica que presentaban). Cuando empezaron a realizarse estudios epidemiológicos en población general, los datos de penetrancia oscilaron entre el 50 y el 4 %, dependiendo del complejo sintomático considerado y de la edad de la población estudiada^{6,7}. No obstante, existe consenso en que la penetrancia es netamente inferior a la inicialmente considerada. Mientras que es incontrovertible que algunos pacientes homocigotos para la mutación C282Y del gen *HFE* pueden envejecer más allá de los 80 años sin presentar trastornos orgánicos graves, otras personas sufren complicaciones como cirrosis hepática, diabetes o hepatocarcinoma en edades tempranas (en algunos casos antes de los 35 años de edad). La acumulación de hierro en los pacientes afectados también resulta así mismo variable. Aunque se han definido algunos factores ambientales que pueden condicionar parcialmente esta diversa evolución (hábito enólico, presencia de marcadores de hepatitis crónica) la opinión más generalizada es que detrás de los ca-

sos más graves puede esconderse la interacción de otros genes directores del metabolismo férrico.

La hemocromatosis tipo 2A o juvenil (OMIM 602390) presenta un patrón similar, también autosómico recesivo, pero más agresivo y con afectación precoz (en la segunda década de la vida) de órganos diana como corazón, músculo esquelético y gónadas. El gen cuya alteración causa con mayor frecuencia este tipo de hemocromatosis se ha denominado hemojuvelina⁸. Se trata de un gen situado en 1q21 y que codifica una proteína de 426 aminoácidos. Se expresa preferentemente en hígado y músculo esquelético, pero se desconoce su función exacta. Un dato relevante es que hemojuvelina interviene en la modulación de otro gen, situado en 19q13, que codifica un péptido de 25 aminoácidos denominado hepcidina, y que parece clave en la regulación de la absorción intestinal de hierro^{9,10}.

En algunos casos de hemocromatosis juvenil (hemocromatosis 2B, OMIM 602390) se han descrito mutaciones recesivas en el gen de la hepcidina (*HAMP*)^{11,12} y algunos modelos animales demuestran que la alteración grave de este gen en forma homocigota provoca un cuadro clínico indistinguible de la hemocromatosis juvenil¹³.

Una alteración también recesiva de otro gen situado en 7q22 y que codifica una proteína homóloga al receptor 1 de la transferrina (receptor 2 de la transferrina) causa la hemocromatosis tipo 3 (OMIM 604250)¹⁴. Esta alteración se ha hallado solamente en un grupo reducido de familias, italo-francesas, y causa un cuadro clínico indistinguible de la hemocromatosis ligada al gen *HFE*. Se considera un tipo muy infrecuente de hemocromatosis y las alteraciones de este gen parecen presentar una prevalencia mínima.

Se ha descrito un cuarto tipo de hemocromatosis (tipo 4, OMIM 606069) también denominado enfermedad de la ferroportina, con características diferenciales al resto. Se trata de una alteración con una herencia dominante del gen *SLC40A1*, situado en 2q32. Este gen codifica para una proteína que se expresa en el sincitio trofoblástico, duodeno, hepatocitos y sistema reticuloendotelial y que se conoce con diversas denominaciones (ferroportina 1, IREG1, MTP1). Clínicamente, los pacientes presentan sobrecarga férrica de predominio macrofágico, con tendencia a la anemización y mala tolerancia a las flebotomías¹⁵. Las complicaciones son más leves que en la hemocromatosis tipo 1 pero parece un trastorno relativamente prevalente. Se han descrito mutaciones en distintas poblaciones incluyendo la española¹⁶.

La tabla 1 y la figura 1 muestran de forma esquemática los diferentes tipos de hemocromatosis hereditaria. La acumulación de hierro en los distintos tejidos presenta patrones distintos dependiendo del tipo del gen mutado que se asocia a la enfermedad. En pacientes con hemocromatosis hereditaria tipo 1 se observa acumulación férrica preferentemente hepatocitaria, respetando las células de Kupffer. En la hemocromatosis tipo 4 se observa acumulación masiva de hierro en las células de Kupffer y también en los hepatocitos. En pacientes jóvenes con hemocromatosis tipo 3, se

observa un patrón similar al de tipo 1, con acumulación férrica que afecta preferentemente a la zona 1 del lobulillo hepático y fundamentalmente a los hepatocitos. La hemocromatosis juvenil tipo 2B presenta un patrón, en pacientes jóvenes, de sobrecarga masiva de hierro que afecta a todo el parénquima hepático.

Se ha demostrado en modelos animales¹⁷ y también en humanos^{18,19} la posibilidad de herencia digénica de alteraciones del gen de *HAMP* y *HFE*, causando hemocromatosis de mayor gravedad. Es posible por lo tanto que el resto de genes descritos pueda interactuar con las mutaciones del gen *HFE* y aumentar la severidad y penetrancia de los casos de hemocromatosis.

En cuanto a la frecuencia de presentación de síntomas existe un sesgo por diagnóstico. Los pacientes probandos presentan siempre mayor morbilidad que sus parientes afectados por la enfermedad pero que se han diagnosticado mediante el estudio familiar. A su vez, estos últimos presentan más síntomas que los

Tabla 1. Genes que contribuyen a los diferentes tipos de hemocromatosis primaria

Gen	Proteína	Clínica	Herencia
<i>HFE</i>	HFE	HH clásica	AR
<i>HJV</i>	Hemojuvelina	Hemocromatosis juvenil	AR
<i>HAMP</i>	Hepcidina	Hemocromatosis juvenil	AR
<i>SCL40A1</i>	Ferroportina	Enfermedad de la ferroportina	AD
<i>TFR2</i>	Receptor 2 de transferrina	Hemocromatosis Tfr2. ¿Sensor de Fe?	AR
<i>DMT1</i>	Transportador de metales divalentes	Un solo caso en humanos	AR

HH: hemocromatosis hereditaria; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.

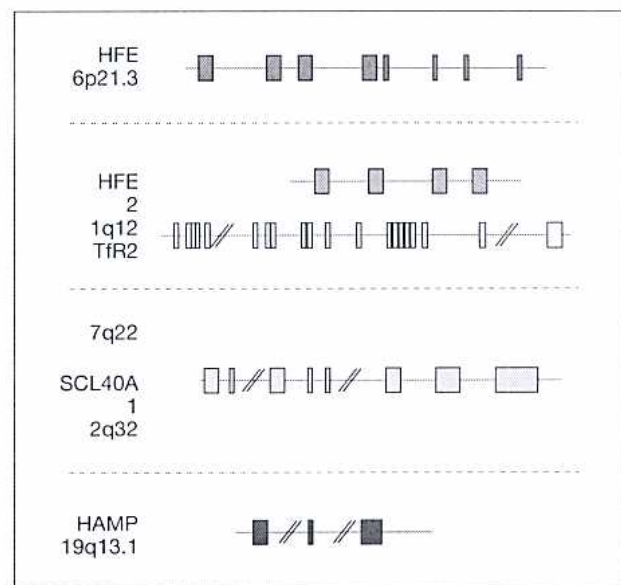


Figura 1. Esquema de la estructura de los distintos genes asociados a hemocromatosis hereditaria.

diagnosticados a través de cribado de la población. Este dato induce a pensar que existen factores genéticos desconocidos que modulan la expresión y penetrancia de la enfermedad. Por otra parte, algunas de las patologías presentes en el paciente hemocromatósico tienen alta prevalencia (diabetes, artropatía) y por tanto puede supervalorarse su asociación con el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, cuando en realidad puede que se trate de episodios paralelos no relacionados. Los estudios practicados en pacientes diagnosticados durante el cribado familiar demuestran que es posible que individuos asintomáticos presenten fases evolucionadas de la enfermedad, en concreto el 16 % sufren diabetes y el 5 % de los varones, cirrosis hepática²⁰. Así mismo, el 5 % de los pacientes probandos con cirrosis están asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Agradecimientos

Este trabajo se ha efectuado gracias a las ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI-04/1120 y 03/459) y a l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica (005/29/2004).

Bibliografía

- 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 haemochromatosis. *Nature Genetics*. 1996;13:399-408.
- EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatology*. 2000;33:485-504.
- Sánchez M, Bruguera M, Quintero E, Barrio Y, Mazzara R, Rodes J, et al. Hereditary hemochromatosis in Spain. *Genet Test*. 2000;4:171-6.
- Remacha AF, Sarda MP, Barceló MJ, Bach V, Altes A, Baiget M, et al. Genotype-phenotype correlation in a Spanish population homozygous for the H63D mutation of the HFE gene. *Ann Hematol*. 2006 Mar 8; [Epub ahead of print].
- Altes A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig T, Maya AJ. Prevalence of C282Y, H63D and S65C mutations of HFE gene in 1146 newborns from a region of northern Spain. *Gen Test*. 2004;4:407-10.
- 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.
- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nature genetics*. 2004;36:77-82.
- Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-8.
- Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet*. 2003;361:669-73.
- Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genetics*. 2002;33:21-2.
- Roetto A, Daraio F, Porporato P, Caruso R, Cox TM, Cazzola M, et al. Screening hepcidin for mutations in juvenile hemochromatosis: identification of a new mutation (C70R). *Blood*. 2004;103:2407-9.

- Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *PNAS*. 2001;98:8780-5.
- Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nature Genetics*. 2000;25:14-5.
- Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol. Dis*. 2004;32:131-8.
- Bach V, Remacha A, Altes A, Barcelo MJ, Molina MA, Baiget M. Autosomal dominant hereditary hemochromatosis associated with two novel Ferroportin 1 mutations in Spain. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:41-5.
- Nicolas G, Andrews NC, Kahn A, Vaulont S. Heparin, a candidate modifier of the hemochromatosis phenotype in mice. *Blood*. 2004;103:2841-3.
- 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. *Human Molecular Genetics*. 2003;12:2241-7.
- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med*. 1991;90:445-9.

INTERÉS DEL ESTUDIO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA EN ASISTENCIA PRIMARIA

N. FREIXENET¹, A. ALTÉS², M.J. BARCELÓ³,
M. BAIGET³, M. DE LA SIERRA MORENO⁴ Y J. FÉLEZ⁴

¹Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. ²Departamento de Hematología. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramanet. Barcelona. ³Servicio de Genética. Hospital de Sant Pau. Barcelona. ⁴CAP Canaletes-Fontetes. ICS. Cerdanyola del Vallès. Barcelona.

La hemocromatosis hereditaria (HH) fue descrita en 1865 como una tríada constituida por glucosuria, cirrosis e hiperpigmentación cutánea. Von Recklinghausen estableció más tarde que esta clínica se debía al depósito tisular de hierro en los órganos correspondientes¹⁻³. En 1976, Simon et al descubrieron que existía una predisposición genética a padecer la enfermedad, relacionada con el alelo HLA-3, pero hasta 1996 no fue posible identificar el gen *HFE* localizado en el cromosoma 6, como principal responsable de la enfermedad⁴⁻⁹. Aunque se han descrito otras mutaciones del gen *HFE*, las que aparecen en las posiciones C282Y y H63D son las que habitualmente se asocian con la manifestación clínica de la enfermedad³⁻⁵. La mutación C282Y es menos frecuente que la H63D, pero su penetrancia en cuanto al depósito férrico es mayor⁶. El aislamiento del gen de la HH en 1996 ha permitido la realización de numerosos estudios moleculares y poblacionales, donde se ha puesto de manifiesto que la HH es la enfermedad genética monogénica más frecuente en la raza caucásica^{1,6,7}.