



Recomendaciones para el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria tipo 1

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Comité Científico

Comisión de Genética Molecular

Composición de la Comisión: Montserrat Baiget, Victor Díaz, Orland Díez (presidente), Begoña Ezquieta, Miguel Lucas, Jesús Molano, Josep Oriola, Ana María Sánchez.

Documento A, Fase 2, Versión 3

Preparado por M. Baiget y A. Altés

Dirección de correspondencia: Odiez@santpau.es

Este documento provisional (fase 2) es un texto preliminar que la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular hace público para ser revisado por sus socios con el propósito de alcanzar un consenso en cuanto a su contenido, por lo que no se le debe dar otro uso o difusión.

14 **ÍNDICE**

15

16 0. INTRODUCCIÓN

17 1. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN

18 2. DEFINICIÓN DE HEMOCROMATOSIS TIPO 1

19 3. GENOTIPO DE LOS PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS TIPO 1

20 4. PREVALENCIA Y PENETRANCIA DE LA HEMOCROMATOSIS TIPO 1

21 5. FASES DE LA HEMOCROMATOSIS TIPO 1

22 6. DIAGNÓSTICO

23 6.1 Análisis bioquímicos

24 6.2 Análisis genéticos

25 6.3 Biopsia hepática

26 6.4 Evaluación del hierro hepático por RMN

27 6.5 Esquema diagnóstico

28 7. ESTUDIO FAMILIAR

29 8. BIBLIOGRAFIA



30
31
32

0. INTRODUCCIÓN

33

34 El hierro es un elemento esencial para la vida. Su déficit provoca la enfermedad más
35 prevalente en la especie humana, la anemia ferropénica. Sin embargo, en sociedades
36 desarrolladas no es la ferropenia la alteración más frecuente del metabolismo de este
37 metal, sino la sobrecarga (1). Las mismas características que hacen del hierro un
38 elemento insustituible por su capacidad de aceptar y donar electrones, le capacitan, en
39 situaciones de atesoramiento patológico, para causar daño tisular grave.

40

41 El hierro se absorbe en el organismo por el intestino en el duodeno y sus únicas vías de
42 eliminación consisten en la descamación de células intestinales y de la piel, así como la
43 caída del pelo y la menstruación, la gestación y la lactancia en las mujeres. Ya que no
44 existe ningún mecanismo activo de excreción de hierro, el control de la absorción
45 intestinal es el único sistema que permite evitar la sobrecarga. Una vez absorbido, el
46 hierro se une a la transferrina plasmática en forma de Fe^{3+} . El hierro unido a la
47 transferrina es ligado selectivamente por receptores celulares e internalizado dentro de
48 vesículas de endocitosis. Posteriormente, es liberado al interior de la célula gracias a la
49 acidificación que se produce dentro de la vesícula endosómica, uniéndose finalmente a
50 la proteína ferritina. Cuando existe gran cantidad de hierro, éste puede sobrepasar la
51 capacidad de unión de la transferrina y la ferritina, apareciendo Fe^{2+} libre, que puede
52 entrar en las células por difusión pasiva y sin control alguno. El hierro libre puede
53 catalizar la formación de radicales libres mediante la reacción de Fenton, al reaccionar
54 con peróxido de hidrógeno, y producir radicales hidroxilo. Los radicales libres son



55 especies químicas muy reactivas que poseen un electrón desaparejado que les confiere
56 una gran inestabilidad energética. Los radicales libres pueden afectar al ADN, proteínas
57 y lípidos, constituyendo la base molecular del daño tisular.

58

59 Existen diversos trastornos por sobrecarga de hierro. Los hay adquiridos y también
60 genéticos, que pueden ser debidos a la alteración de genes distintos, expresando
61 fenotipos con diversa agresividad (2). El presente documento se ocupará
62 exclusivamente de la hemocromatosis hereditaria tipo 1, debida a alteraciones del gen
63 *HFE*, que constituye el 85% de los casos de hemocromatosis hereditaria en nuestro país
64 (3).

65

66 **1. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN**

67

68 El objetivo de este documento es desarrollar criterios para la estandarización del
69 diagnóstico de la hemocromatosis tipo 1 en sus fases preclínica y clínica y en el estudio
70 familiar.

71

72 **2. DEFINICIÓN DE HEMOCROMATOSIS TIPO 1**

73

74 La hemocromatosis tipo 1 es una patología genética debida a la presencia de mutaciones
75 en el gen *HFE* (situado en el brazo corto del cromosoma 6, cercano al complejo HLA-1)
76 y caracterizada por un incremento mantenido de la absorción de hierro desde el
77 nacimiento. Sin embargo, no suele ser hasta la quinta década de la vida cuando se
78 produce daño tisular por sobrecarga férrica, con consecuencias patológicas.



79

80 **3. GENOTIPO DE LOS PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS TIPO 1**

81

82 Los pacientes afectados de hemocromatosis tipo I presentan la mutación C282Y del gen
83 *HFE* en forma homocigota o las mutaciones C282Y/H63D o C282Y/S65C del mismo
84 gen en forma heterocigota doble (2). Los homocigotos H63D/H63D y los S65C/S65C
85 no presentan un riesgo incrementado de sobrecarga férrica.

86

87 **4. PREVALENCIA Y PENETRANCIA DE LA HEMOCROMATOSIS TIPO 1**

88

89 La prevalencia de los genotipos que predisponen a hemocromatosis tipo 1 es muy alta.
90 El 1% de la población española presenta un genotipo compatible y el 1/1000 son
91 homocigotos C282Y (4) (tabla 1). A pesar de que la “penetrancia bioquímica” de la
92 enfermedad es muy alta (más del 90% de los individuos homocigotos C282Y presentará
93 valores anormalmente altos del índice de saturación de transferrina (IST) o ferritina), la
94 “penetrancia clínica” de los genotipos mencionados es baja. En el caso de los
95 homocigotos C282Y es aproximadamente del 10% valorada como presentación de
96 cirrosis hepática a lo largo de los años. En el resto de genotipos implicados la
97 penetrancia clínica es menor del 1%.

98

99 **5.- FASES DE LA HEMOCROMATOSIS DE TIPO 1**

100



101 Los individuos con un genotipo asociado a hemocromatosis tipo 1 no siempre expresan
102 la enfermedad. En los casos con manifestaciones clínicas, la expresión patológica del
103 fenotipo ocurre de acuerdo a las siguientes fases:

104

105 **Fase 1:** Del nacimiento a la adolescencia. No se han descrito alteraciones.

106

107 **Fase 2:** De la adolescencia a la quinta década de la vida. Aparecen alteraciones en
108 algunas determinaciones bioquímicas que posibilitan el diagnóstico bioquímico.
109 Todavía no se presentan lesiones orgánicas y, por tanto, el sujeto no puede aún
110 considerarse “enfermo”.

111

112 **Fase 3:** A partir de la quinta década de la vida. Se inicia un proceso de daño
113 parenquimatoso y aparecen las “enfermedades asociadas”:

114 - Hepatopatía / Cirrosis hepática / Hepatocarcinoma

115 - Diabetes mellitus

116 - Insuficiencia cardíaca

117 - Impotencia

118 - Artropatía

119 - Oscurecimiento cutáneo

120

121 De esta información se desprende que sólo los individuos que llegan a la fase 3 pueden
122 considerarse enfermos. El resto tienen marcadores, primero genéticos y después
123 bioquímicos, que son predictivos de presentación futura de enfermedad si ello no se
124 evita.



125

126 **6. DIAGNÓSTICO**

127

128 Los individuos se pueden diagnosticar mediante el estudio genético en cualquier fase,
129 con pruebas bioquímicas en la 2 y la 3 y por los síntomas en la fase 3. El diagnóstico
130 final precisa de positividad en las pruebas genéticas y bioquímicas.

131

132 **6.1 Análisis bioquímicos**

133 Los aspectos técnicos de los análisis bioquímicos se tratan de forma específica en otro
134 documento de la SEQC (Magnitudes biológicas proteicas en la exploración del
135 metabolismo del hierro. Aplicaciones clínicas y procedimientos de medida). En el
136 presente documento solamente se incide en el valor de cada análisis para el diagnóstico
137 de la hemocromatosis tipo 1.

138

139 **Índice de saturación de la transferrina:** El IST corresponde a la razón entre la
140 sideremia y la capacidad total de fijación de la transferrina y se expresa como un
141 porcentaje. Los valores de referencia de IST en ayunas oscilan entre 20 – 40 % en el
142 hombre y 15 – 35 % en la mujer (5).

143 **Concentración de ferritina:** Los valores de referencia de ferritinemia están
144 comprendidos entre 30 y 300 $\mu\text{g/L}$ en el hombre y 20 – 200 $\mu\text{g/L}$ en la mujer. Estos
145 valores de referencia sólo tienen valor a título indicativo, dado que existe variabilidad
146 entre los reactivos y métodos utilizados por distintos laboratorios.

147 La sensibilidad y especificidad de los análisis bioquímicos para el cribado de la
148 hemocromatosis tipo 1 se han evaluado en dos estudios realizados en población general:



149 En el estudio de Beutler y col (6), con un valor dintel de saturación de la transferrina de
150 50 % (para hombres y mujeres), la sensibilidad del análisis fue de 0.52 (IC 95%: 0.34-
151 0.69) y la especificidad fue de 0.91 (IC 95%: 0.9 – 0.91). Para la ferritinemia, con un
152 valor dintel de 250 µg/L para los hombres y 200µg/L en las mujeres, la sensibilidad fue
153 del 0.7 (IC 95%: 0.54 – 0.85) y la especificidad del 0.8 (IC 95%: 0.8 – 0.81). En el
154 estudio de Biehler-Chapuis y col (7) la sensibilidad del IST (con un valor dintel del
155 45%) fue del 0.66 y la especificidad del 0.9. Un punto conflictivo es el valor dintel del
156 IST, que ha fluctuado entre el 45 y el 65% en diversos estudios. Las recomendaciones
157 conjuntas de las sociedades francesas de Biología Clínica y de Hematología y las
158 *Guidelines and Protocols Advisory Committe* de Canadá, fijan este valor en el 45% para
159 hombres y mujeres. (8).

160

161 **6.2 Análisis genéticos**

162 La identificación de las mutaciones C282Y, H63D y S65C (ésta muy poco prevalente
163 en nuestro país y de efecto similar a la H63D) se realiza mediante la técnica de la
164 reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los laboratorios tienen la posibilidad de
165 diseñar su propia técnica de PCR, pero existen equipos comerciales que permiten el
166 diagnóstico simultáneo de una a 12 mutaciones. Ninguno de estos equipos comerciales
167 ha recibido hasta ahora el reconocimiento de entidades oficiales españolas para el
168 diagnóstico de la hemocromatosis tipo 1.

169 En cualquier caso, los equipos diagnósticos comerciales deben obtener la marca CE
170 para poder ser aplicados y, en el caso de los análisis de diseño propio, los laboratorios
171 que los realizan deben seguir programas externos de control de calidad.

172



173 **Sensibilidad y especificidad de los análisis genéticos:** Un estudio holandés ha
174 evaluado este aspecto en cuanto a los pacientes homocigotos C282Y en población
175 general mayor de 55 años (n= 2095, prevalencia de la homocigocia C282Y estimada en
176 el 0.2% en los hombres y 0.4% en las mujeres). El valor predictivo positivo fue elevado
177 tanto en hombres (100%) como en mujeres (66.7%), pero la sensibilidad fue menor (9).
178 Por lo tanto, el análisis genético debe proponerse únicamente a sujetos que presentan
179 sobrecarga de hierro bioquímica o en el contexto de estudios familiares.

180

181 **6.3 Biopsia hepática**

182 Puede sospecharse la presencia de cirrosis hepática en aquellos pacientes con
183 hemocromatosis tipo 1 y que presentan uno de tres signos clínicos: ferritinemia superior
184 a 1000 µg/L, hepatomegalia o concentración de aspartato aminotransferasa superior a
185 los valores de referencia. (10)

186

187 La biopsia hepática está indicada en el estudio del paciente con sospecha de fibrosis o
188 cirrosis hepática. Existen técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) capaces de
189 calcular la concentración de hierro hepático con igual o superior precisión que la
190 medida bioquímica del hierro en la biopsia (ver apartado específico).

191

192 La biopsia hepática plantea los siguientes riesgos (11):

- 193 - Síndrome vagal (39%)
- 194 - Dolor per o postoperatorio (30%)
- 195 - Peritonitis biliar (3%)
- 196 - Lesión de otra víscera distinta al hígado (3%)

- 197 - Hemoperitoneo (1%)
- 198 - Pneumotórax (1%)
- 199 - Muerte en 0.5 – 3.3 por cada 1.000 biopsias

200
201
202
203
204

6.4 Evaluación del hierro hepático por RMN

205 La RMN es una técnica que permite la evaluación de la sobrecarga férrica en órganos
206 diana como el hígado y el corazón de forma no invasiva. La técnica precisa un aparato
207 generador de un elevado campo magnético (aproximadamente 1.5 Teslas) (12). Aporta
208 valores adecuados entre 80 y 350 $\mu\text{Mol/g}$ de hígado. En general, los resultados no son
209 equiparables de un aparato a otro (precisan calibración individual con un número
210 significativo de pacientes). Sin embargo, recientemente se ha diseñado un software
211 capaz de permitir la evaluación del hierro hepático por cualquier aparato de RMN de
212 potencia mínima 1.5 T sin calibración previa (13).

213

6.5 Esquema diagnóstico

215 La hemocromatosis debe diagnosticarse en fases pre-clínicas (1-2), mediante análisis
216 genéticos o bioquímicos. Algunos pacientes se diagnostican tardíamente, a partir del
217 complejo sintomático de la enfermedad, pero ello supone un fracaso en sí mismo. El
218 paciente hemocromatósico diagnosticado en fase asintomática podrá evitar todas las
219 complicaciones orgánicas graves de la enfermedad mediante un tratamiento sencillo,
220 barato y seguro (14). Es pues en esta fase en la que el colectivo sanitario debe pretender
221 diagnosticar a los pacientes.

222

223 El diagnóstico de la hemocromatosis requiere:



224 1) Sospecha por análisis sugestivo en paciente con o sin clínica (presencia de uno de
225 los siguientes datos analíticos o ambos en dos ocasiones separadas un mínimo de 3
226 meses):

- 227 • **Índice de saturación de transferrina > 45%**
- 228 • **Ferritina sérica > 400 µg/L**

229 2) Demostración de la mutación C282Y en forma homocigota (o heterocigota doble,
230 C282Y/H63D)

231 Posteriormente, es conveniente la confirmación de la acumulación de hierro mediante
232 RMN. Cuando el grado de sospecha de hemocromatosis hereditaria sea alto y no se
233 hallen mutaciones del gen *HFE* compatibles con el diagnóstico, o bien si la presentación
234 clínica es más agresiva de lo esperado, se debe contactar con centros especializados para
235 la investigación de otras mutaciones conocidas causantes de hemocromatosis (ver tabla
236 2).

237
238 La figura 1 resume un algoritmo diagnóstico para la hemocromatosis.

239 240 **7. ESTUDIO FAMILIAR**

241 Debe realizarse el estudio genético familiar solamente en aquellos pacientes
242 homocigotos para la mutación C282Y. Debe analizarse a todos los hermanos del
243 probando. Si el probando tiene más de un hijo debe analizarse primero al cónyuge y
244 solamente seguir el estudio genotípico en los hijos en caso de que éste/a sea portador de
245 la mutación C282Y. En el caso de que el probando tenga solamente un hijo/a debe
246 practicarse a éste/a el estudio genético, pudiendo prescindirse en este caso de realizar
247 estudio genético al cónyuge (15). Si el cónyuge presenta la mutación H63D, aunque

248 podría haber dobles heterocigotos entre los descendientes, no se justifica el genotipado
249 de todos ellos debido a la baja penetrancia de dicha mutación.

250

251 **9. BIBLIOGRAFÍA**

252 1. Altes A, Ruiz MA, Castell C, Roure E, Tresserras R. Iron deficiency and iron
253 overload in an adult population in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:131-
254 133.

255 2. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – A new look at an old disease. *N*
256 *Engl J Med* 2004;350:2383-2397.

257 3. Sanchez M, Bruguera M, Quintero E, y col. (2000). Hereditary hemochromatosis
258 in Spain. *Genet Test*. 4,171-176.

259 4. Altes A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig T, Maya AJ, Castell C, Amate
260 JM, Saz Z, Baiget M. Prevalence of C282Y, H63D and S65C mutations of HFE gene in
261 1146 newborns from a region of northern Spain. *Gen Testing* 2004;8:407-410.

262 5. Société française de biologie clinique, Société française d'hématologie, Vernet M,
263 Corberand J, David V, Dugnier Y, Frey J, Giraudet P et al. Algorithmes de prescription
264 recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol. Clin*
265 2001;59(2):149-155.

266 6. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of HFE genotypes on
267 measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern*
268 *Med* 2000;133 (5):329-337.

269 7. Biehler-Chapuis C. Dépistage de l'hémochromatose génétique chez 3500
270 donneurs de sang du Puy-de-Dôme [thèse]. Clermont-Ferrand: Université de Clermont-
271 Ferrand I; 2002.



- 272 8. British Columbia Medical Association, Canadian Ministry of Health Services,
273 Guidelines and Protocols Advisory Comité. Investigation and management of iron
274 overload. 2003. <http://www.hlth.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/ironoverload.pdf>
- 275 9. Njajou OT, Houwing-Duistermaat JJ, Osborne RH, Vaessen N, Ve Heeringa J,
276 Pols HA, Hofman A, van Duijn CM. A Population-based study of the effect of the HFE
277 C282Y and H63D mutations on iron metabolism. Eur J Hum Genet 2003;11:225-231.
- 278 10. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J et al.
279 Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis.
280 Gastroenterology 1998;115:929-936.
- 281 11. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a
282 prospective nationwide survey. Hepatology 2000;32:477-481.
- 283 12. Guyader D, Gandon Y. Quantification de la surcharge en fer. Bull Acad Nat
284 Méd 2000;184:337-347.
- 285 13. St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK,
286 Pootrkul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron
287 concentration using proton magnetic resonance. Blood 2005;105:855-861.
- 288 14. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Strohmeyer G. Long-term
289 survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 1996;110:1107-
290 1119.
- 291 15. ANAES. Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose
292 HFE1 en 2004. Avril 2004. www.anaes.fr
293

294 **Figura 1; ALGORITMO DIAGNÓSTICO:** Ante la sospecha de hemocromatosis en
295 un paciente o en un programa de escrutinio de la enfermedad se realizarán estudios de
296 saturación de la transferrina (IST) y ferritina sérica. A aquellas personas con resultado
297 positivo en dos ocasiones (separadas por tres meses) en una u otra determinación se
298 realizará el estudio del gen *HFE*. Los homocigotos C282Y o dobles heterocigotos
299 C282Y/H63D son diagnosticados de hemocromatosis y debe evaluarse la necesidad de
300 biopsia hepática. En cualquier caso, se realizará RMN, se iniciarán flebotomías y se
301 valorará la conveniencia del estudio familiar. En pacientes que no presentan alteración
302 del gen *HFE* se descartarán causas secundarias o anomalías en otros genes relacionados
303 con hemocromatosis. En los pacientes jóvenes se tendrá en cuenta la posibilidad de
304 hemocromatosis juvenil.

305

306 **Tabla 1:** prevalencia de los genotipos con predisposición a hemocromatosis

307

<u>GENOTIPO HFE</u>	<u>FRECUENCIA</u>	<u>IC 95%</u>
HOMOCIGOTOS C282Y	0.001	0.0005-0.0014
HETEROCIGOTOS C282Y	0.045	0.033-0.06
HOMOCIGOTOS H63D	0.04	0.03-0.05
HETEROCIGOTOS H63D	0.31	0.28-0.34
C282Y/H63D	0.01	0.005-0.02

308

309

310 **Tabla 2.** causas genéticas de hemocromatosis (HC).

311

LIGADA A HFE (HFE1)	<ul style="list-style-type: none">- C282Y/C282Y- C282Y/H63D- C282Y/S65C
HC JUVENIL (HFE2)	<ul style="list-style-type: none">- Tipo A: Mutación homocigota gen hemojuvelina- Tipo B: Mutación homocigota gen hepcidina (<i>HAMP</i>)
OTRAS HC	<ul style="list-style-type: none">- Mutaciones del receptor 2 de la transferrina (HFE3)- Mutaciones del gen <i>SLC40A1</i>-ferroportina 1 (HFE4). (Única forma autosómica dominante)- Mutación en la ferritina H

312

313

314

315



