

NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA HEMOCROMATOSIS

Mayka Sánchez

La hemocromatosis (HC) es una enfermedad genética asociada con una **sobrecarga sistémica de hierro** y causada por un defecto en el eje ferroportina-hepcidina. Se caracteriza por una falta de hepcidina o una insensibilidad de la ferroportina a la hepcidina.

La hemocromatosis se sospecha en pacientes que pueden ser asintomáticos pero que presentan un elevado índice de saturación de transferrina, elevada ferritina sérica, y evidencias de sobrecarga de hierro hepática, con ausencia de factores de riesgo adquiridos "predominantes" para la deficiencia de hepcidina (por ejemplo, abuso de alcohol o enfermedad hepática en etapa avanzada), ni sobrecarga de hierro iatrogénica (por ejemplo, debida a transfusiones regulares), ni signos hematológicos de un trastorno primario de glóbulos rojos como anemia o reticulocitosis. Las principales investigaciones clínicas, bioquímicas y de análisis por imágenes para la sospecha de HC se informan en la Tabla 1.

Según la nueva clasificación de la HC, existen la Hemocromatosis se clasifica en 4 tipos: HC relacionada con HFE, HC no relacionada con HFE, HC digénica y HC molecularmente indefinida (Ver Tabla 2) (Girelli et al. 2022).

La hemocromatosis (HC) relacionada con HFE (antes denominada HC tipo 1), también llamada hemocromatosis clásica (OMIM # 235200), es la forma más común y se debe principalmente a la mutación homocigota Cys282Tyr del gen HFE. La HC relacionada con HFE comprende los genotipos: p.Cys282Tyr en homocigosis o heterocigosis compuesta de p.Cys282Tyr con otras variantes patogénicas raras del gen HFE (que no incluyen al polimorfismo o variante común p.His63Asp del gen HFE) o delección del gen HFE. La HC relacionada con HFE tiene una baja penetrancia y se debe considerar la presencia de cofactores para la sobrecarga de hierro.

Hay que hacer una mención especial al **genotipo heterocigoto compuesto p.Cys282Tyr y p.His63Asp del gen HFE** pues hay novedades. En cuanto a la heterocigosidad compuesta para las variantes p.Cys282Tyr y p.His63Asp del gen HFE, existe evidencia convincente de que este genotipo en sí mismo se caracteriza por una penetrancia clínica mínima o nula. Por lo tanto, **actualmente este genotipo no puede considerarse diagnóstico de HC**, sino en el mejor de los casos como un factor de susceptibilidad que puede estar asociado con una sobrecarga de hierro leve a moderada sólo en caso de herencia digénica (ver Tabla 2) o cuando otras causas predominantes de enfermedad hepática están presentes, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, el alcohol o el virus de la hepatitis C. Cabe destacar que estos dos últimos factores son conocidos por causar la supresión adquirida de la hepcidina. Según las nuevas guías clínicas existentes, siempre que una persona con genotipo de HFE de heterocigosidad compuesta p.Cys282Tyr/p.His63Asp tenga evidencia de sobrecarga de hierro hepática, se debe buscar otras causa genéticas (posible diagnóstico de HC digénica, ver 4.2) y buscar y tratar una posible causa secundaria de enfermedad hepática, considerando posiblemente las flebotomías como tratamiento complementario.

Así pues, en sujetos con otros genotipos de HFE (por ejemplo, heterocigosis compuesta p.Cys282Tyr/His63Asp o homocigosis p.His63Asp), se debe considerar pruebas genéticas de segunda línea para variantes más raras y buscar causas no genéticas (Síndrome metabólico, enfermedad hepática u otras enfermedades que cursen con inflamación crónica).

Desafortunadamente actualmente y debido a la alta frecuencia alélica del polimorfismo del gen HFE p.His63Asp, en especial en España (10), se dan casos de diagnóstico automático (y erróneo) de HC en individuos con heterocigosidad compuesta p.Cys282Tyr/p.His63Asp o incluso individuos homocigotos para el polimorfismo p.His63Asp/p.His63Asp. Los efectos negativos de dichos diagnósticos erróneos incluye ansiedad innecesaria en los pacientes y sus familiares, investigaciones previas incompletas (por ejemplo, pruebas que incluyen ferritina sérica pero no saturación de transferrina ni pruebas de imagen de resonancia magnética), omisión de otras causas y/o tratamiento innecesario mediante flebotomías.

Para otros casos de hemocromatosis menos comunes (HC HFE rara o HC no-HFE), se pueden considerar pruebas genéticas de segundo nivel para identificar variantes raras en el gen HFE o en otros genes relacionados con el control de la hepcidina. Estos casos suelen tener un cuadro clínico más severo y se asocian menos a factores modificadores.

La HC relacionada con HFE afecta más a los hombres que a las mujeres. Desde un punto de vista clínico, la enfermedad comienza entre los 30 y 50 años de edad. La HC causa fatiga crónica, pigmentación oscura de la piel y puede afectar gravemente el hígado, páncreas, articulaciones, huesos, glándulas endocrinas o corazón, lo que resulta en diversas complicaciones que aparecen en la edad adulta, como fibrosis hepática (cirrosis con riesgo de carcinoma hepatocelular), diabetes mellitus, artropatía, osteoporosis, hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia cardíaca. Las anormalidades bioquímicas incluyen niveles elevados de hierro sérico, saturación de transferrina sérica y niveles de ferritina sérica. La prueba genética molecular de sangre, que muestra una homocigosis para Cys282Tyr, confirma el diagnóstico de HC de manera no invasiva.

La Hemocromatosis no relacionada con HFE (antes denominada HC tipo 2a OMIM # 602390, 2b OMIM # 602390, 3 OMIM # 604250 y 4b). La HC se debe a variantes patogénicas raras en genes "no HFE", incluidos HJV, HAMP, TFR2 y SLC40A1 (solo se consideran mutaciones con ganancia de función en SLC40A1 como HC no relacionada con HFE). La Hemocromatosis relacionada con HJV, HAMP y TFR2 se hereda de manera autosómica recesiva, y la Hemocromatosis relacionada con SLC40A1 (mutaciones de ganancia de función, GOF) tiene herencia autosómica dominante. Los pacientes con mutaciones con ganancia de función (GOF) en SLC40A1 (que codifica la ferroportina) presentan ferritina sérica elevada y saturación de transferrina, y sobrecarga de hierro hepático en hepatocitos, lo que puede llevar a hepatomegalia y cirrosis. Las mutaciones con ganancia de función en SLC40A1 confieren resistencia a que la ferroportina sea degradada por la interacción con la hormona hepcidina. Este tipo de HC es menos común que la enfermedad de la Ferroportina (anteriormente conocida como HC tipo 4a). Potencialmente, las mutaciones en cualquier gen regulador de la hepcidina pueden ser causativas de HC (los efectos de las nuevas mutaciones deben confirmarse mediante estudios funcionales y epidemiológicos). De hecho, se han descrito variantes en el gen BMP6, que codifica uno de los principales activadores de la expresión de la hepcidina en respuesta al hierro, en pacientes con sobrecarga de hierro (aunque esos pacientes también presentaban cofactores adquiridos concomitantes para desarrollar sobrecarga de hierro, es decir, alcoholismo o VHC). La caracterización de subtipos moleculares debe realizarse solo en centros especializados, pero el diagnóstico de HC no relacionada con HFE es suficiente para comenzar flebotomías en centros no especializados.

La Hemocromatosis (HC) Digénica se presenta cuando encontramos a un paciente con doble heterocigosis y/o doble homocigosis/heterocigosis para mutaciones en 2

genes diferentes involucrados en el metabolismo del hierro (genes HFE y/o no HFE). Más comúnmente, la mutación p.Cys282Tyr en el gen HFE puede coexistir con una mutación en otros genes; raramente, ambas mutaciones involucran genes no HFE.

La Hemocromatosis (HC) Molecularmente Indefinida se presenta cuando la caracterización molecular no está (todavía) disponible después de la secuenciación de genes conocidos (diagnóstico provisional). Los pacientes deben ser remitidos (o se debe enviar ADN) a centros especializados.

El tratamiento de la HC consiste en flebotomías (extracciones de sangre); inicialmente, estas se realizan semanalmente, generalmente reduciendo su frecuencia. La HC tiene un pronóstico muy bueno si se diagnostica temprano y se trata adecuadamente antes del desarrollo de complicaciones graves.

Como novedad en la nueva clasificación de la Hemocromatosis los expertos han decidido excluir a la enfermedad de la ferroportina (anteriormente llamada hemocromatosis tipo 4a) como parte de la hemocromatosis, ya que la enfermedad de la ferroportina no cuadra con la definición de hemocromatosis. **La enfermedad de la Ferroportina** (anteriormente conocida como HC tipo 4a) se debe a mutaciones de pérdida de función en el gen SLC40A1, que codifica la ferroportina. La enfermedad de Ferroportina es más común que la HC no relacionada con HFE debido a las mutaciones con ganancia de función en SLC40A1. La enfermedad de Ferroportina suele ser asintomática, sin complicaciones ni sobrecarga de hierro hepático en el futuro. Esta enfermedad se caracteriza por ferritina sérica elevada pero con valores normales y/o baja saturación de transferrina y una tendencia a la anemia en pacientes a quienes se les ha practicado flebotomías. La sobrecarga de hierro ocurre en macrófagos del sistema reticuloendotelial del bazo y el hígado, pero no en hepatocitos. El curso de esta enfermedad es de naturaleza bastante benigna.

Referencias

- Camaschella, C., Roetto, A., Cali, A., De Gobbi, M., Garozzo, G., Carella, M., Majorano, N., Totaro, A., Gasparini, P. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nature Genet.* 25: 14-15, 2000. [PubMed: 10802645]
- Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W., Tsuchihashi, Z., Ruddy, D. A., Basava, A., Dormishian, F., Domingo, R., Jr., Ellis, M. C., Fullan, A., Hinton, L. M., Jones, N. L., and 21 others. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genet.* 13: 399-408, 1996. [PubMed: 8696333]
- Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood.* 2022 May 19;139(20):3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338. PMID: 34601591.
- Montosi, G., Donovan, A., Totaro, A., Garuti, C., Pignatti, E., Cassanelli, S., Trenor, C. C., Gasparini, P., Andrews, N. C., Pietrangelo, A. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J. Clin. Invest.* 108: 619-623, 2001. [PubMed: 11518736]
- Njajou, O. T., Vaessen, N., Joosse, M., Berghuis, B., van Dongen, J. W. F., Breuning, M. H., Snijders, P. J. L. M., Rutten, W. P. F., Sandkuijl, L. A., Oostra, B. A., van Duijn, C. M., Heutink, P. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nature Genet.* 28: 213-214, 2001. [PubMed: 11431687]
- Papanikolaou, G., Samuels, M. E., Ludwig, E. H., MacDonald, M. L. E., Franchini, P. L., Dube, M.-P., Andres, L., MacFarlane, J., Sakellaropoulos, N., Politou, M., Nemeth, E., Thompson, J., and 12 others. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nature Genet.* 36: 77-82, 2004. [PubMed: 14647275]

- Roetto, A., Papanikolaou, G., Politou, M., Alberti, F., Girelli, D., Christakis, J., Loukopoulos, D., Camaschella, C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet.* 33: 21-22, 2003. [PubMed: 12469120]
- Sánchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodés J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol.* 1998 Nov;29(5):725-8. [PubMed: 9833909].
- Sánchez M, Bruguera M, Quintero E, Barrio Y, Mazzara R, Rodés J, Oliva R. Hereditary hemochromatosis in Spain. *Genet Test.* 2000;4(2):171-6. [PubMed: 10953957].
- Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C, Oliva R. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol.* 2003 Jun;38(6):745-50. [PubMed: 12763366].

Tabla 1. Principales elementos clínicos, bioquímicos y de imagen para la sospecha de Hemocromatosis.

Principales
Índice de saturación de transferrina (TSAT) $\geq 45\%$ (fundamental)
Ferritina sérica ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ (mujeres) o ≥ 300 $\mu\text{g/L}$ (hombres)
Evidencia de sobrecarga de hierro en el hígado mediante imágenes (resonancia magnética* y/o biopsia†)
Depósitos de hierro en los hepatocitos (si se realiza biopsia)
Ausencia de factores de riesgo adquiridos "predominantes" para la deficiencia de hepcidina (por ejemplo, abuso de alcohol o enfermedad hepática en etapa avanzada) y sobrecarga de hierro iatrogénica (por ejemplo, transfusiones regulares).
Ausencia de signos hematológicos de un trastorno primario de glóbulos rojos, como anemia‡ y/o reticulocitosis.
No siempre presentes
Signos y/o síntomas asociados con la sobrecarga de hierro: <ul style="list-style-type: none"> ● Pigmentación de la piel, astenia ● Aumento persistente de las aminotransferasas, hepatomegalia, cirrosis, carcinoma hepatocelular ● Dolor en las articulaciones, artritis, condrocalcinosis, reducción de la densidad mineral ósea ● Diabetes mellitus, hipopituitarismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico ● Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas

TSAT, índice de saturación de transferrina.

*La concentración de hierro en el hígado (LIC) mediante resonancia magnética se puede obtener utilizando diferentes protocolos, que varían según la experiencia local y el equipo. Teniendo en cuenta estas limitaciones, cualquier valor de LIC superior al límite normal superior (generalmente establecido en 36 $\mu\text{mol/g}$ a 40 $\mu\text{mol/g}$ de peso seco) debe considerarse para realizar flebotomías en pacientes con HC. Además, un LIC ≥ 100 $\mu\text{mol/g}$ a 120 $\mu\text{mol/g}$ generalmente se consideran como una sobrecarga de hierro manifiesta y un LIC de ≥ 240 $\mu\text{mol/g}$ a 300 $\mu\text{mol/g}$ generalmente se consideran como una sobrecarga de hierro grave..

†Debería considerarse la biopsia hepática en pacientes con ferritina ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ o signos de daño hepático.

‡Pueden ocurrir excepciones (por ejemplo, en pacientes con HC cuyo diagnóstico se retrasa después de la aparición de cirrosis hepática, donde se puede observar anemia debido a hiperesplenismo o hemorragias gastrointestinales, o en sujetos con rasgo de beta-talasemia, cuya coexistencia con hemocromatosis puede ocurrir sobrtetodo en países mediterráneos).

Tabla 2. Nueva clasificación de la Hemocromatosis (Girelli et al. 2002)

Nueva clasificación	Patrón molecular	Comentario
Hemocromatosis HFE	Homocigosis para p.Cys282Tyr (HC HFE) o heterocigosis compuesta de p.Cys282Tyr con otra variante patogénica rara del gen HFE o delección del gen HFE (HC HFE rara)	Penetrancia baja; considerar la presencia de cofactores ambientales o no ambientales para la sobrecarga de hierro. En sujetos con otros genotipos de HFE (por ejemplo, heterocigosis compuesta p.Cys282Tyr/p.His63Asp o homocigosis para p.His63Asp), considerar pruebas genéticas de segundo nivel para variantes más raras en gen HFE o genes no-HFE.
Hemocromatosis no-HFE	Variantes patogénicas raras en genes "no-HFE": <ul style="list-style-type: none"> • Relacionado con HJV • Relacionado con HAMP • Relacionado con TFR2 • Relacionado con SLC40A1 (mutaciones de ganancia de función, GOF) 	Potencialmente, las mutaciones en cualquier gen regulador de la hepcidina pueden ser causantes (los efectos de las nuevas mutaciones deben confirmarse mediante estudios funcionales y epidemiológicos). La caracterización de subtipos moleculares debe realizarse solo en centros especializados, pero el diagnóstico de HC no-HFE es suficiente para iniciar flebotomías en centros no especializados (1).
Hemocromatosis digénica (2) (ejemplo: HFE Cys282Tyr en heterocigosis más mutación patogénica en gen TFR2 en heterocigosis)	Doble heterocigosis y/o doble homocigosis/heterocigosis para mutaciones en 2 genes diferentes involucrados en el metabolismo del hierro (genes HFE y/o genes no-HFE).	Frecuentemente, la mutación p.Cys282Tyr en el gen HFE puede coexistir con mutaciones patogénicas raras en otros genes; poco frecuentemente, ambas mutaciones involucran genes no HFE.
Hemocromatosis molecularmente no definida	Caracterización molecular (aún) no disponible después de la secuenciación de genes conocidos (diagnóstico provisional).	Los pacientes deben ser remitidos (o el ADN debe ser enviado) a centros especializados (3).

(1) Si la sobrecarga de hierro se confirma mediante una resonancia magnética. Si la caracterización de subtipos moleculares no es accesible, se necesita monitorizar los niveles de hemoglobina para evitar la aparición de anemia.

(2) Es necesario una interpretación muy precavida de los resultados de herencia digénica a partir de los resultados de la secuenciación de nueva generación (NGS) que informan de variantes en paneles de genes. Se recomienda consultar a expertos genéticos en el campo. Siempre que sea posible, se deben adoptar criterios estrictos

para definir las variantes patogénicas y corroborarlos mediante estudios de segregación familiar y/o estudios funcionales.

Centros especializados para la hemocromatosis: consultar Laboratorio listados en GRT (*Gene Test Registry*) de NCBI para España en el siguiente link:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/all/tests/?term=NGS%20hemochromatosis&filter=testpurpose:diagnosis;method:27;location:724>