

Hemocromatosis hereditaria. Actualización

Hereditary hemochromatosis. An update

G. Barreiro García, M. V. Egurbide Arberas, J. Ugalde Espiñeira, T. Pereira Prieto, C. Aguirre Errasti

Servicio y Cátedra de Medicina Interna
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

Introducción

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una absorción intestinal excesiva del hierro (Fe) de la dieta, y la subsiguiente acumulación férrica progresiva en las células parenquimatosas de diversos órganos. Se manifiesta clínicamente por cirrosis, diabetes mellitus, miocardiopatía, artropatía, hipogonadismo, hiperpigmentación cutánea y aumento de la susceptibilidad a padecer cáncer de hígado (1,2).

El término hemocromatosis es decimonónico, y fue acuñado por Von Recklinghausen a finales de dicho siglo (3), aunque Trousseau había descrito la tríada clínica típica (diabetes mellitus, melanos cutánea y cirrosis) en 1865 (4). En 1935 Sheldon determinó que la HH era una enfermedad innata, por un error congénito en el metabolismo de Fe, en una extensa monografía recogiendo una serie de 311 casos (5). Desde 1976 se conoce que el gen de la hemocromatosis se encuentra asociado a la región HLA, en el brazo corto del cromosoma 6, y por ello existe una relación con determinados haplotipos de histocompatibilidad (HLA-A3 y B14) (6). El descubrimiento e identificación en 1996 del gen de la HH, por el equipo de Feder, que inicialmente se denominó gen HLA-H (7,8), determinó la mutación C282Y con una intensa asociación a la HH (9,10). Estos autores encontraron que la mutación C282Y estaba presente en el 85% de los cromosomas del grupo enfermo, mientras que sólo se detectaba en el 3,2% del grupo control (10). Actualmente se denomina gen HFE, codifica una proteína similar a las del tipo HLA-I, se encuentra a 5Mb de distancia de la región HLA-A y muestra similitud con los

genes del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I. Este evento ha constituido una de los mayores avances en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad, ya que nos permite diagnosticar, de forma sencilla y no invasiva, a los individuos con una susceptibilidad genética a desarrollar esta enfermedad, y poder establecer un tratamiento curativo, sencillo y económico, en momentos en que la enfermedad no ha causado todavía lesiones irreversibles (11).

La HH constituye la hepatopatía hereditaria metabólica más frecuente, con una prevalencia de homocigotos de, aproximadamente, una de cada 250-300 personas de raza blanca (1). Hasta el 10% de la población general son heterocigotos (12). Sobre todo, esta mutación, ocurre en regiones de origen céltico (13). Por otra parte es muy rara en poblaciones orientales (indios, chinos) (14). En nuestro país uno de cada 17 individuos es portador del gen mutado C282Y, y uno de cada 1.100 es homocigoto, y por lo tanto potencialmente afectado (15). De todas formas pese a estas elevadas frecuencias alélicas en la población general, el número real de pacientes diagnosticados y tratados es bajo, no solo por infradiagnóstico de la enfermedad sino por diferente penetrancia, pudiendo existir homocigotos C282Y sin expresión fenotípica (16).

Estudios sobre la historia natural de la enfermedad han puesto de manifiesto que (17,18,19):

1. La mortalidad asociada a la presencia de cirrosis, hepatocarcinoma, diabetes mellitus y miocardiopatía reduce la expectativa de vida de los pacientes con HH.
2. La cirrosis y diabetes mellitus se presentan concomitantemente en una gran parte de casos.
3. Cuando se realiza el diagnóstico y se instauro el tratamiento con flebotomías antes de la aparición de cirrosis, diabetes o miocardiopatía, la supervivencia es similar a la población general.
4. Aunque ya está instaurada la cirrosis el tratamiento disminuye el riesgo de pri-

mera hemorragia por varices esofágicas, a través de un descenso de la hipertensión portal, lo que mejora el pronóstico respecto a la cirrosis de otras etiologías.

No obstante hasta un 25% de los casos en series recientes siguen presentando cirrosis o diabetes en el momento del diagnóstico (20).

Clasificación

Según Pietrangelo (21) la Hemocromatosis se clasifica en:

- Hemocromatosis Secundaria
- Hemocromatosis Hereditaria (HH)
 - Neonatal
 - Juvenil
 - Del adulto asociada a HFE
 - Del adulto no asociada a HFE

Las formas secundarias están producidas por enfermedades hematológicas, alcoholismo, sobrecarga nutricional Africana (22) o parenteral de Fe (transfusiones). Existen enfermedades genéticas que cursan con depósitos aumentados de Fe como la atransferrinemia (23), hepatosiderosis dismetabólica (24) y el déficit de ceruloplasmina congénito (25).

La HH neonatal cursa con insuficiencia hepática grave que se inicia a la 16-30 semanas de la gestación, con retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad y rápida progresión a la muerte; es de etiopatogenia desconocida (26).

La HH juvenil afecta por igual a ambos sexos, la clínica florida sucede antes de la tercera década de la vida, y es de curso más grave, predominando la miocardiopatía y el hipogonadismo, sobre la afectación hepática y la diabetes. No se asocia a mutaciones del gen HFE, ni siquiera está ligada al cromosoma 6 (27).

Correspondencia:
Dr. G. Barreiro García
Servicio y Cátedra de Medicina Interna
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia

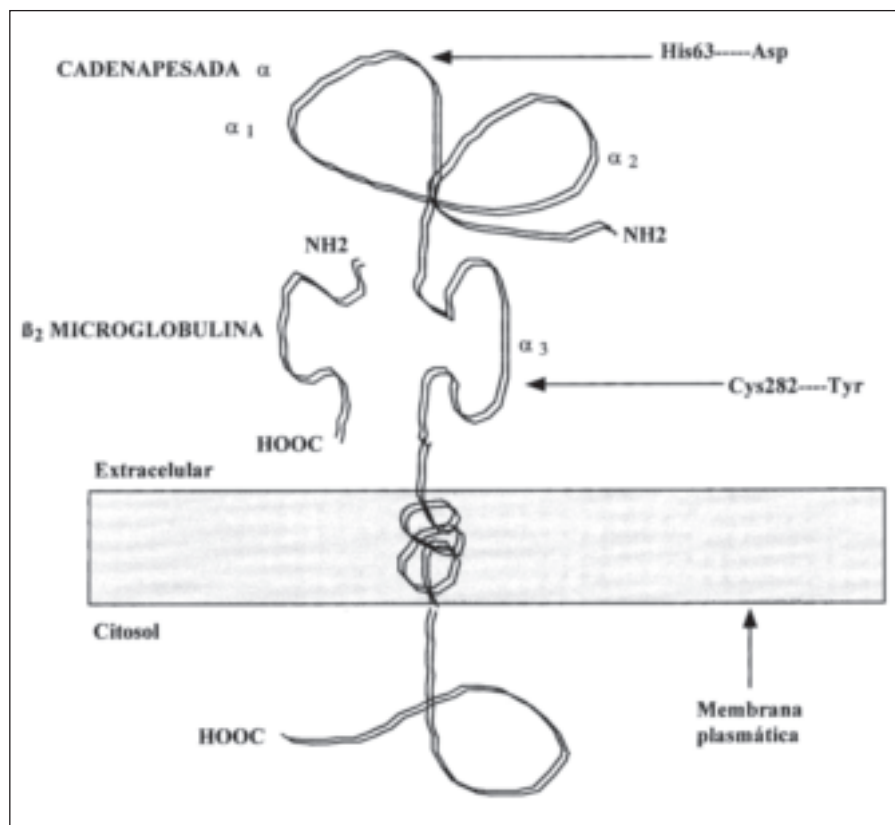


Figura 1: Proteína HFE, similar a las de clase 1 del complejo mayor de histocompatibilidad. Localizaciones de las mutaciones. Tomado de A. Pardo et al (14).

Patogenia

La proteína HFE, es una glicoproteína de membrana con gran similitud con las HLA-I, codificada en un único gen del cromosoma 6 (brazo corto). Es en este gen donde se producen las mutaciones puntuales C282Y y H63D. Estudios recientes aclaran la relación entre la proteína HFE y la cinética del Fe (28). Esta proteína interacciona en estado nativo con el receptor de membrana de la transferrina diférrica y la β-2 microglobulina, disminuyendo su afinidad por la transferrina (8), lo que no ocurre con la proteína mutada (2, 29) (fig. 1). La relevancia que la mutación tiene en el desarrollo de HH se confirmó al comprobarse que los ratones libres del gen de la β2 microglobulina desarrollan una sobrecarga de Fe similar a la descrita en la HH (30).

Una amplia proporción de los pacientes con HH presentan el haplotipo ancestral HLA-A3 que confiere mayor severidad clínica y curso evolutivo desfavorable (31). Esto se cree que es por una rápida dispersión de la mutación inicial por aportar una ventaja evolutiva: corregir el déficit de Fe inducido por dieta carencial, parasitosis, y en las mujeres por la regla, embarazo o

lactancia, y así aportar más Fe al feto. Además esta mutación se escaparía a una selección negativa, ya que en la mayor parte de los casos la patología sucede después de transcurrida la edad reproductiva, y, en nuestros antepasados de hace miles de años, su esperanza media de vida no llegaría tan lejos (14).

Clínica

a) Hígado

La hepatomegalia aparece en el 90% de los casos con cirrosis establecida, y en el 70% de los precirróticos. Puede haber moderada elevación de las transaminasas que se normalizan habitualmente con el tratamiento. La pérdida de vello, eritema palmar, la atrofia testicular y ginecomastia son frecuentes. Las manifestaciones de hipertensión portal y sangrado por varices son menos frecuentes que en otras formas de cirrosis (32). Puede haber dolor en epigastrio o hipocondrio derecho continuo, a veces de instauración aguda e intenso, sin clara explicación. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es 200 veces

superior al de la población normal, y aparece en el 30% de los pacientes con HH y cirrosis, siendo la causa más frecuente de muerte en los pacientes tratados (1, 33).

b) Sistema endocrino

Hasta en un 80% se detecta intolerancia a hidratos de carbono. El 70% de los pacientes con HH presentan diabetes, insulino-dependiente en más de la mitad de los casos, y a menudo con resistencia a la insulina. Esta complicación se debe al progresivo acumulo de Fe en el páncreas (34). El defecto parece selectivo a las células beta, con reducción de la insulina y el péptico C, pero la función de las células alfa permanece intacta, con niveles elevados de glucagón similares a los de la diabetes tipo I (35). La retinopatía aparece con igual frecuencia que en otros tipos de diabetes.

El hipogonadismo hipogonadotrófico (disminución de los niveles de LH, FSH y testosterona) aparece en aproximadamente la mitad de los casos. Es por fallo de la adenohipófisis a juzgar por la ausente respuesta gonadotrófica a la estimulación con LRH. Existe un aumento de los depósitos de Fe en al hipófisis anterior, pero no en los testículos, los cuales conservan capacidad de secretar testosterona adecuadamente tras administrar gonadotrofina coriónica (1, 12).

La disminución de la potencia y libido en el varón aparece tempranamente, aunque es más frecuente cuando la cirrosis se ha establecido (36). La ginecomastia aparece en menor porcentaje que en otras formas de cirrosis, puede aparecer a veces en el estadio precirrótico. En la mujer se observa a menudo amenorrea.

c) Corazón

En fases avanzadas de HH el Fe se deposita en el miocardio, sobre todo en la pared ventricular. Aunque este depósito férrico produce escasa fibrosis e inflamación, produce alteraciones mitocondriales y de la función celular. Se describe miocardiopatía con arritmias ventriculares (extrasístoles, taquicardia ventricular) o supraventriculares (extrasístoles, taquicardias, flutter o fibrilación auricular) (33).

El ecocardiograma constituye un método sencillo y no agresivo que ha demostrado ser muy útil en la detección, estudio, seguimiento de la miocardiopatía hemocromatósica. Los hallazgos más frecuentes son el aumento de masa, y de los diámetros telediastólicos y telesistólicos de ventrículo

izquierdo, y las alteraciones de sus parámetros funcionales (fracción de eyección); en algunos casos hay afectación biventricular o ventricular derecha aislada (37).

La miocardiopatía restrictiva con engrosamiento de la pared de ventrículo izquierdo y disminución de la compliance puede constituir el estadio inicial de la hemocromatosis cardiaca, en fases más avanzadas se desarrolla miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca (1, 33).

d) Artropatía

Sheldon (5) ya describió en 1935 la presencia de Fe en la sinovial y cartílago articular, pero la artritis en HH no fue descrita hasta 1964 por Schumacher (38). La artropatía puede ser uno de los síntomas iniciales, presente en la mitad de los pacientes con HH, con predominio entre 50-60 años, y se cree que hasta en un tercio de los casos las manifestaciones articulares preceden al resto de las complicaciones. Es característica la aparición de signos degenerativos de forma simétrica en la segunda y tercera MCF, observándose a menudo una tumefacción de consistencia ósea, con rigidez y aumento de tamaño, pero sin calor ni eritema, pueden también aparecer en la IFP e IFD (39). Una tercera parte cursa con condrocalcinosis, con clínica aguda o lesiones radiológicas (40). En 20% presenta osteopenia a nivel de las manos, pero diferente a la artritis reumatoide que es yuxtaarticular (41).

e) Piel

La hiperpigmentación sucede en el 75%, sobre todo en zonas expuestas. Es independiente de la existencia o no de cirrosis. Los homocigotos asintomáticos la presentan mucho menos (10%) (1, 30, 33).

f) Infecciones

Esta mayor susceptibilidad a infecciones por parte de los pacientes con HH y otros tipos de sobrecarga férrica, se ha sugerido que se debe a una mayor biodisponibilidad del Fe por las bacterias. También se han encontrado alteraciones inmunológicas que parecen corregirse con flebotomías (42). Uno de los gérmenes más implicados ha sido *Yersinia Enterocolíctica* (43).

Diagnóstico

Hasta el descubrimiento del gen de la hemocromatosis HFE los métodos habitua-

les para establecer el diagnóstico de la HH eran: test serológicos, biopsia hepática, y cuantificación de las necesidades de flebotomía (20, 44, 45). Existen numerosos trabajos sobre estudios coste beneficio de cribados en poblaciones (46, 47). El CDC ha recomendado el cribaje mediante IST a toda la población estadounidense (48).

a) Test serológicos. Estudio del fenotipo

Fundamentalmente interesa la evaluación de dos parámetros: la ferritina plasmática y el índice de saturación de la transferrina (IST), dado que ambos aumentan en situaciones de sobrecarga de Fe. La elevación del IST es la manifestación fenotípica más precoz de la enfermedad, y es la mejor herramienta convencional para el diagnóstico temprano. Un IST = 60% varones y = 50% en mujeres es capaz de detectar cerca del 90% de los homocigotos. Recientemente un estudio Australiano utiliza un valor dintel de IST = 45% que identifica virtualmente a todos los homocigotos sin incluir a los individuos sanos (14). La sobrecarga de Fe induce aumento de producción hepática y liberación de Ferritina al plasma, de forma que una ferritina > 400 ng/mL en varones, y a 300 ng/mL en mujeres proporciona una evidencia adicional para el diagnóstico. Es menos sensible la ferritina que el IST, dado que se precisa un mayor grado de sobrecarga férrica para que se produzca su elevación (1, 11, 14). Debemos, no obstante, tener en cuenta unas aclaraciones:

- Un 30% de mujeres jóvenes con HH menores de 30 años no tienen elevación de IST. Un problema similar ocurre en los sujetos con “el síndrome de sobrecarga de Fe con ferritina normal”
- La ferritina es un reactante de fase aguda y se eleva en otras situaciones como hepatitis viral crónica, alcoholismo, esteatohepatitis no alcohólica, procesos inflamatorios y neoplásicos. Esto es especialmente válido en el alcoholismo donde se presenta hiperferritinemia en más del 50% de los casos.

Ventajas (12, 49)

- Detecta la sobrecarga férrica, y también la ferropenia.
- Sensibilidad y especificidad 94%
- Bajo Coste, y fácil disposición del mismo.
- Experiencia en muchos estudios de cribaje

Desventajas

- Necesidad de estar en ayunas

- Edad del test no claramente definida
- Dificultad de reclutamiento
- Un número importante de individuos requiere seguimiento (entre 1-6% dependiendo del punto de corte)

b) Biopsia hepática

El método de referencia para el diagnóstico de HH es la biopsia hepática. El depósito excesivo de Fe induce daño hepatocelular por peroxidación lipídica y estimula la síntesis de colágeno por los fibroblastos de los espacios porta causando en primer lugar fibrosis portal y periportal, y finalmente cirrosis, que se establece lentamente y suele ser micronodulillar. En las fases iniciales, el Fe, en forma de hemosiderina, se deposita en los hepatocitos periportales, hasta extenderse por todo el lobulillo. Existe escasa necrosis que coincide con las zonas de mayor sobrecarga férrica (sideronecrosis). El depósito de Fe en el parénquima hepático puede demostrarse mediante la tinción azul de Prusia o de Perls, y en la HH tiene una distribución intrahepatocitaria y con un gradiente portocentral (33, 50).

Es preferible determinar la concentración de Fe en tejido hepático seco (valores superiores a 71 µmol/g son altamente indicativos de HH). Especialmente la medición de IHH (índice de hierro hepático, que consiste en concentración de Fe en tejido hepático seco, mmol/g, dividido por la edad del paciente en años) es el dato más preciso para el diagnóstico (51, 52). Si la concentración de Fe hepático se informa en mg/g su valor se convierte en mmol/g dividiéndolo entre 56, que es el peso molecular del Fe. Un IHH = 1,9 es prácticamente diagnóstico (53). De todas maneras, en formas iniciales de HH, cuando la acumulación de Fe no es todavía muy elevada, el IHH puede ser inferior a 1,954; por el contrario, algunas cirrosis avanzadas de causas diversas pueden asociarse con depósitos muy elevados de Fe, que determinan IHH superiores a 1,955

Tras el diagnóstico genético de HH si el valor de transaminasas es normal, la Ferritina menor de 1000 µg/L y no existe hepatomegalia se puede obviar la biopsia hepática dado que el riesgo de cirrosis en estos casos es muy bajo (56, 57).

c) Otros métodos

La determinación del número de flebotomías necesarias para inducir hematopoyesis ferropénica, la denominada flebotomía cuantitativa, es otro método diagnóstico, especialmente útil si no se puede hacer biopsia hepática (58). Los pacientes con

HH precisan normalmente un mínimo de 20 flebotomías de 500 cc, es decir la extracción de 5 g de Fe (cada 500 cc de sangre extraída elimina 250 mg de Fe elemental) para presentar hematópoyesis ferropénica. No obstante, algunos pacientes con HH no tienen una sobrecarga tan marcada, y se aprecian signos de ferropenia tras extraer 8-11 unidades de sangre (14).

También se han descrito técnicas de imagen como RMN y TAC, para valorar la sobrecarga de Fe en hígado, pero no se suelen usar de rutina (59). Debido a las propiedades paramagnéticas del Fe la intensidad de la señal RM del hígado disminuye intensamente cuando el depósito hepático está aumentado. De este modo la imagen del hígado sufre una gran atenuación, asemejándose a la del pulmón subyacente. Empleando como control interno los músculos paravertebrales, así como ajustando el tiempo de repetición a un grado constante, Jensen desarrolló un método que permite estimar con notable precisión la cantidad de Fe hepático por este método indirecto. Se ha usado esta técnica para el diagnóstico y para monitorizar el tratamiento (60).

e) Estudio genético de la hemocromatosis

El descubrimiento en 1996 del gen de la HH, denominado actualmente gen HFE, que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, y que codifica una proteína similar a las del tipo HLA-I es uno de los mayores avances en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Hasta la fecha han sido implicadas, al menos, tres mutaciones del gen HFE. La más frecuente, la C282Y, consiste en la sustitución de cisteína por tirosina en el aminoácido 282, se encuentra como carácter homocigoto en el 90% de los casos de HH típica, prácticamente en el 100% de la hemocromatosis con historia familiar y el 5% de los heterocigotos. La segunda mutación en importancia, la H63D (cambio de histidina por ácido aspártico en posición 63) tiene un papel más controvertido (10). Por sí misma no parece asociarse a una mayor frecuencia de hemocromatosis, pero en estado heterocigoto en combinación con la mutación C282Y, se ha detectado en el 3-5% de los pacientes con expresión fenotípica característica de la HH. Más recientemente se ha identificado una tercera mutación, la C65S (cambio de serina por cisteína en la posición 65), implicada en formas leves de hemocromatosis (61).

El porcentaje de mutación para homocigotos C282Y oscila entre el 83% en USA, el 91% en Francia, 92% en Suecia, y el 100% en Australia (14). Sin embargo en Italia la frecuencia de esta mutación fue tan solo del 63,8% (62). Es importante señalar que

queda, globalmente, un 10% de pacientes diagnosticados de hemocromatosis por los criterios convencionales, en los que no se detecta ninguna mutación conocida, lo que indica que existen otras mutaciones del gen de la HFE, o en otro gen o genes no descubiertos, o bien que se trata del síndrome de la sobrecarga férrica por consumo elevado de alcohol, infección crónica por virus B y C, o enfermedades hematológicas como la talasemia (62, 63).

La frecuencia alélica de la mutación C282Y varía según las áreas geográficas, así se ha estimado en el 1,96% en el País Vasco, 3,7% en Cataluña, 6% en Gran Bretaña, y 9,5% en Dinamarca. En Italia se encontró una mutación de tan solo el 1%. Por ello la frecuencia estimada de homocigotos sería de 1/1900 en nuestro medio, 1/10000 en Italia y de 1/111 en Dinamarca y 1/244 en Noruega (14).

La mutación C282Y con carácter homocigoto y la H63D en estado heterocigoto combinada con la C282Y (genotipo C282Y/H63D) deben considerarse indicativos de HH. Ello permite obviar la biopsia hepática en la mayoría de los pacientes con finalidad diagnóstica, aunque persiste la indicación con finalidad pronóstica. En homocigotos C282Y, con pruebas hepáticas dentro de la normalidad y con cifras de ferritina menores de 1000 ng/L puede

predecirse la ausencia de cirrosis con un alto grado de fiabilidad, lo que permitiría el llevar a cabo el tratamiento con flebotomías sin biopsia hepática previa. La biopsia hepática estaría indicada en los mayores de 40 años, en pacientes con elevación de transaminasas y/o en enfermos doble heterocigotos (C282Y y H63D). La biopsia mantiene su importancia en el diagnóstico de HH sin mutación genética conocida (14) (fig. 2).

La prueba genética presenta claras ventajas para el cribado de los familiares respecto al análisis bioquímico convencional, ya que solo se hace una vez y su diagnóstico es definitivo. Permite distinguir a los homocigotos de los heterocigotos, cosa que no es factible con el método tradicional. Además en los métodos clásicos había que cribar a todos los hijos. Actualmente debe hacerse el análisis genético al cónyuge y, caso de que sea portador, procede el análisis de los hijos. De esta forma para cada grupo de 17 enfermos se evita examinar a los hijos de 16 pacientes, ya que es previsible que tan sólo uno de cada 17 cónyuges sea portador de la mutación C282Y. Así por ejemplo, ante un homocigoto C282Y/C282Y y un cónyuge no portador, es posible deducir, sin análisis adicional, que todos los hijos son heterocigotos (C282Y/-) y ninguno homocigoto (15, 55).

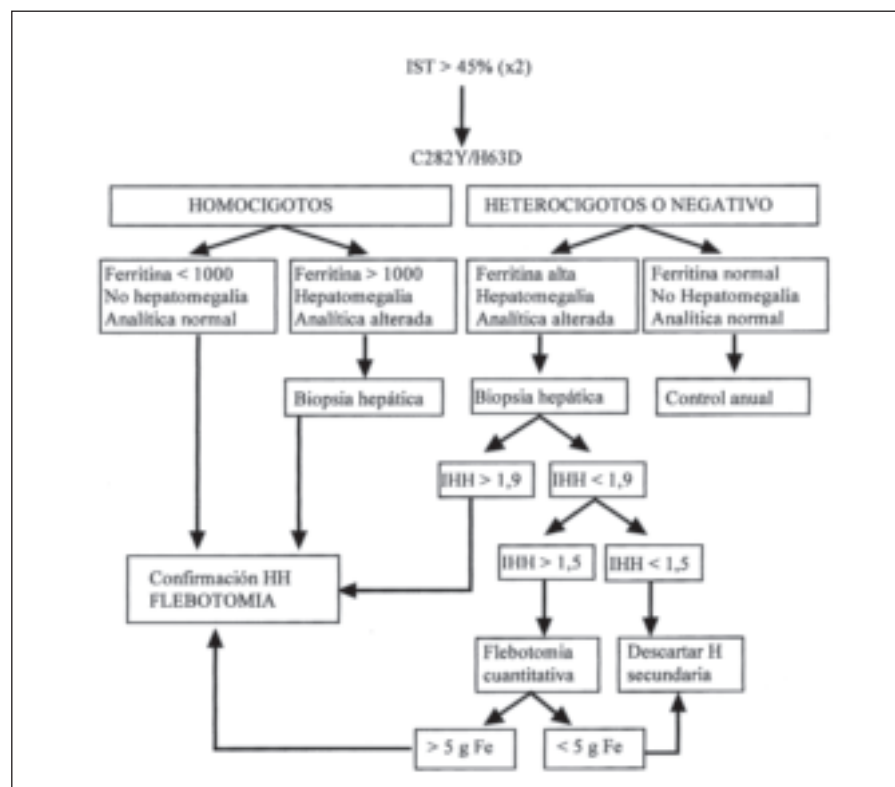


Figura 2: Algoritmo diagnóstico en HH en los casos individuales. (Tomado de A. Pardo y Brandhagen) (14, 57).

Además se debe estudiar a los familiares de los pacientes heterocigotos, dada la alta frecuencia del gen en la población general y la probabilidad de que el cónyuge sea igualmente heterocigoto, lo que podría provocar la homocigosis en la descendencia (un 25% de probabilidad) (64).

En nuestro país sería previsible la detección de 40.000 homocigotos C282Y, y a través de una detección precoz podría evitarse la enfermedad hepática y la morbilidad asociada (cirrosis, cáncer de hígado, cardiomiopatía, diabetes, condrocalcinosis). También se podrían detectar 500.000 heterocigotos (C282Y/H63D), que también tienen un riesgo aumentado, pero menor, de sobrecarga férrica (15).

El estudio de éste gen HFE puede ayudar a aclarar la patogenia de otras enfermedades en las que también está implicado el Fe. Por ejemplo, en la porfiria cutánea tarda, existen un elevado número de homocigotos o heterocigotos compuestos para el gen HFE (65). Algo parecido sucede en la esteatohepatitis no alcohólica (19).

El riesgo de presentar HH, considerando el riesgo relativo para homocigotos C282Y como 1, es en los heterocigotos compuestos C282Y/H63D como 0,005, siendo 10 veces menor para los homocigotos H63D, mientras que otros posibles genotipos lo conllevarían de forma mucho menor (66).

Ventajas (12, 49)

- Test único
- Fácil adhesión (al nacer)
- Número pequeño de test positivos (0,5% o menos)

Desventajas

- Alto coste
- Penetrancia impredecible
- Discriminación genética, y riesgo psicológico por estar basado el estudio en ADN
- Falsos positivos
- Hemocromatosis no asociada a HFE
- Logística de seguimiento

Tratamiento

No se aconseja hacer una dieta estricta de restricción férrica, pero deben ser evitados los alimentos ricos en Fe como la carne roja y el hígado, así como los suplementos férricos (presentes en muchos alimentos y complejos vitamínicos) (12). No se aconseja administrar suplementos de ácido ascórbico (67), que antes se solían usar para favorecer la eliminación del Fe, pues al movilizar los depósitos puede generar car-

diotoxicidad grave (68, 69, 70). Beber té puede ser beneficioso (12).

Las flebotomías constituyen el tratamiento esencial de la HH. Se extraen 500 mL una o dos veces por semana (cada una equivale a 250 mg de Fe) durante un periodo variable que puede ser de hasta 2-3 años en las sobrecargas intensas. La saturación sigue elevada mientras no se logre la deplección del Fe, cuando se consigue se hacen flebotomías cada 2-4 meses para mantener aquella por debajo del 50% y mantener la ferritina en niveles por debajo de 50 µg/L, lo que indica normalización de los depósitos de Fe (12, 33, 70). La ferritinemia desciende sobre todo durante las primeras flebotomías (una variación de 1 µg/L corresponde a 65 mg de Fe en los depósitos). El control de la tolerancia de las flebotomías se hace con el hematocrito, la determinación de ferritina y saturación de transferrina, se hacen cada 2-3 meses (70). La deplección férrica completa se establece con concentraciones de ferritina entre 10-20 ng/mL, hemoglobina menor de 11 g/dL o hematocrito menor de 33% (en pacientes sin anemia crónica) (70).

La desferrioxamina subcutánea o intravenosa, se puede usar en la profilaxis y terapia de algunas anemias con sobrecargas de Fe. Puede usarse este quelante en HH en casos de anemia o hipoalbuminemia intensa (por flebotomías e insuficiencia hepática). de todas formas el Fe se moviliza mucho más lentamente (10-20 mg/día) (1). La eficacia del tratamiento con sangrías sobre la sobrecarga férrica es excelente, y puede normalizar la supervivencia global respecto a un grupo similar, si en el momento del diagnóstico y terapéutica de la HH no existen cirrosis o diabetes. Incluso cuando se demuestra cirrosis, el pronóstico de supervivencia es mejor en este grupo de HH tratado, que en otras causas de cirrosis. Las sangrías mejoran la astenia en un 55% de los pacientes, la pigmentación cutánea en un 68%, el dolor abdominal en un 68%, la hipertransaminasemia en un 73%, las artralgias en un 30%, la diabetes no insulín dependiente en un 40%, los síntomas cardíacos en un 34% y la fibrosis hepática no cirrótica en un 42% (12). En la cirrosis establecida la deplección de la sobrecarga marcial mejora la hipertensión portal y el riesgo de sangrado por varices (32). Por otra parte el tratamiento mejora poco la impotencia, tan solo un 19%, y no hace nada sobre la cirrosis hepática establecida y el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma posterior (12, 70).

Se deben de tratar las otras complicaciones de la enfermedad como: artropatía con AINEs, la impotencia por insuficiencia gonadal con andrógenos (que no se pueden usar en caso de cirrosis por aumentar el riesgo de hepatocarcinoma), la diabetes con dieta, antidiabéticos orales o insulina si

precisa, la cardiopatía y las complicaciones de la cirrosis se tratan de forma convencional. Las indicaciones del trasplante hepático son similares a las de otro tipo de cirrosis. Obviamente se desaconseja el consumo de alcohol (12, 70).

No todos los pacientes con HH deben ser tratados, dado que por la diferente penetrancia del gen pueden no desarrollar enfermedad (71). Por otra parte, no olvidar, que un tratamiento demasiado energético puede ocasionar ferropenia severa, por ello la necesidad de la monitorización analítica (72).

Referencias bibliográficas

1. Powell LW Isselbacher KJ. Hemocromatosis. En: Harrison Principios de Medicina Interna. Decimocuarta Edición. Madrid: Interamericana de España-McGraw Hill, 1998;2444-2448.
2. Roa S, Martín-Oterino JA, Rodríguez RE, García Berrocal B, Sánchez-Rodríguez A, González-Sarmiento R. Estudio del gen HFE en una familia española con hemocromatosis hereditaria. Med Clin (Barc) 2001;116:100-103.
3. Von Recklinghausen F. Über hamochromatose. Heidelberg: Tageblatt (62) Versammlung Dtsch Naturforsch Ärzte 1889;62:324-325.
4. Trousseau A. Glycosurie, diabète sucre. In: Anonymus Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. 2 edn. Paris: Balliere 1865:663-693.
5. Sheldon JH. Haemochromatosis. London: Oxford University Press 1935:382.
6. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. Gut 1976;2:332-334.
7. Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P, Blayau M, Campion ML, Yaouanq J, Mosser J, Fergelot P, Chauvel B, Bouric P, Carn G, Andrieux N, Gicquel I, Le Gall JY, David V. Haemochromatosis and HLA-H. Nat Genet 1996;14:251-252.
8. Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A, Lee VK, Mapa FA, Morikang E, Prass CE, Starnes SM, Wolff RK, Parkkila S, Sly WS, Schatzman RC. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta-2-microglobulin interaction and cell surface expression. J Biol Chem 1997;272:14025-14028.
9. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, Pyper WR, Webb SI, Powell LW, Morris CP, Walsh TP. Hemochromatosis and HLA-H. Nat Genet. 1996;14:249-251.
10. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Wolff RK, et al. A novel MCH class I-Like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13:399-408.
11. Moreno C, Ortiz de Zárate E, García N. Hemocromatosis: genética y diagnóstico. Actualización. Gac Med Bilbao 1999;96:45-50.
12. EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis. J Hepatol 2000;33:485-504.
13. Lucotte G. Celtic origin of the C282Y mutation of hemochromatosis. Blood Cells Mol Dis 1998;24:433-438.
14. Pardo A, Salido E, Quintero E. Hemocromatosis hereditaria: implicaciones clíni-

cas del diagnóstico genético. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:415-428.

15. Sánchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodés J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282T and His63Asp gene mutations in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998;29:725-728.
16. Rhodés DA, Raha-Chodwury R, Cox TM, Trowsdale J. Homozygosity for the predominant Cys282Tyr mutation and absence of disease expression in hereditary hemochromatosis. *J Med Genet* 1997;34:761-764.
17. Niederau C, Fisher R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-1262.
18. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haüssinger D, Strohmeyer G. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-1119.
19. Bonkovsky H, Jawaid Q, Totorelli K et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutation of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:421-429.
20. Bacon BR. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997;113:995-999.
21. Pietrangeli A. Hemochromatosis 1998: is one gene enough? *J Hepatol* 1998;29:502-509.
22. Gordeuk V, Mukilbi J, Hasstedt SJ, Samowitz W, Edwards CQ, West G, Ndambire S, Emmanuel J, Nkanza N, Chapanduka Z, et al. Iron overload in Africa: interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 1992;326:95-100.
23. Bottlomey S. Secondary iron overload disorders. *Semin Hematol* 1998;35:77-86.
24. Moirand R, Mortaji A, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-97.
25. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, Hiayama S, Ikeda S, Shimizu N, Yanagisawa N. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995;9:267-272.
26. Knisely A. Neonatal hemochromatosis. *Birth Defects* 1987;23:75-102.
27. Camaschella C, Roetto A, Ciciliano M, Pasquero P, Bosio S, Gubetta L, et al. Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders. *Eur J Hum Genet* 1997;5:371-375.
28. Haile D. Regulation of genes of iron metabolism by the iron-responsive proteins. *Am J Med Sci* 1999;318:230-240.
29. Feder J, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebron JA, Watson N et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;93:1472-1477.
30. Felitti VJ BE. New developments in Hereditary Hemochromatosis. *Am J Med Sci* 1999;318:257-268.
31. Piperno A, Arosio C, Fargion S, Roetto A, Nicoli C, Girelli D, Sbaiz L, Gasparini P, Boari G, Sampietro M, Camaschella C. The ancestral haplotype is associated with a severe phenotype expression in Italian patients. *Hepatology* 1996;24:43-46.
32. Fracanzani AL, Fargion S, Romano R, Conte D, Piperno A, D'Alba R, Mandelli C, Fraquelli M, Pacchetti S, Braga M, et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1995;22:1127-1131.

33. Caro-Patón Gómez A. Enfermedades metabólicas del hígado. En Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Decimocuarta edición. Madrid: Harcourt; 1999:421-424.
34. Yaouanq JM. Diabetes and haemochromatosis: Current concepts, management and prevention. *Diabete Metab* 1995;21:319-29.
35. Nelson RL, Baldus WP, Rubenstein AH, Go VL, Service FJ. Pancreatic alpha-cell function in diabetic hemochromatotic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:412-416.
36. Cundy T, Bomford A, Butler J, Wheeler M, Williams R. Hypogonadism and sexual dysfunction in hemochromatosis: The effects of cirrhosis and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:110-116.
37. Fernández-Yáñez J, Palomo J, Castellano N, García J, García de la Villa B, Delcan JL. Patología cardíaca de origen extracardíaco: La repercusión cardíaca de la hemocromatosis y amiloidosis. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:790-801.
38. Schumacher HJ. Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Reum* 1964;7:41-50.
39. Von Kempis J. Arthropathy in hereditary hemochromatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;13:80-83.
40. Alonso JL, de la Hera M, Sánchez S, Rodríguez C, Pastor JM Peña JL. Artropatía y diagnóstico precoz de la hemocromatosis idiopática. Estudio familiar. *Rev Esp Reumatol* 1989;17:6-9.
41. Benito S, de Miguel E. Hemocromatosis primaria. *Rev Esp Reumatol* 1989;16:93-97.
42. Walker E, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:354-65.
43. Pérez C, Jiménez C, Migueliz E, Torroba L, Montes M. Hemocromatosis y bacteriemia causada por *Yersinia enterocolitica*. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:445.
44. Buti M, Esteban R. Diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis idiopática. *Med Clin (Barc)* 1987;89:835-837.
45. Powel LW, George K, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of Hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:925-931.
46. Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993;328:1616-1620.
47. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. *Ann Intern Med* 2000;132:261-269.
48. Muñoz Sanchez MM, Núñez Martínez O, Torres Orgaz A, del Castillo Rueda A, Portugal Alvarez J. Hemocromatosis primaria en jóvenes asintomáticos. *An Med Interna* 2000;17:9-12.
49. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millenium. *J Hepatol* 1999;32 (suppl. 1):48-62.
50. Bruguera M. Biopsia hepática en las enfermedades hepáticas por depósito. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22 suppl 1:20-24.
51. Summers KM, Halliday JW, Powell LW. Identification of homozygous hemochromatosis subjects by measurement of hepatic iron index. *Hepatology* 1990;12:20-25.
52. Brunt E, Olynyk JK, Britton RS, Jaway CG, Di Bisergie AM, Bacon BR. Hystological evaluation of iron in liver biopsies: relationship to HFE mutations. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1788-1793.
53. Sallie RW, Reed WD, Shilkin KB. Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis. *Gut* 1991;32:207-210.

54. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999;130:953-962.
55. Oliva R, Sánchez M, Bruguera M, Rodés J. Utilidad clínica de la detección de mutaciones del gen HFE en la hemocromatosis. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:433-435.
56. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, David V, Brissot P, Adams P, Deugnier Y. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-936.
57. Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Batts KP, Thibodeau SN. Update on hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Mayo Clin Proc* 1999;74:917-921.
58. Crawford DHG, Halliday JW. Current concepts in rational therapy for haemochromatosis. *Drugs* 1991;41:875-882.
59. Martí-Bonmati L. Pruebas de imagen para el diagnóstico de enfermedades metabólicas. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:25-26.
60. Ernst O, Sergeant G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantitation with MR imaging. *AJR* 1997;168:1205-1208.
61. Mura C, Raguene O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild forms of hemochromatosis. *Blood* 1999;93:2502-2505.
62. Pietrangeli A, Montosi G, Totaro A, Garuti C, Conte D, Casanelli S, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:725-732.
63. Ortiz V, Berenguer J. Implicaciones clínicas del diagnóstico genético de la hemocromatosis. *Med Clin (Barc)* 2001;116:98-99.
64. Moreno L, Vallcorba P, Boixeda D, Cabello P, Bermejo F, San Román C. Utilidad de la detección de las mutaciones Cys282Tyr e His63Asp en el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria. *Rev Clin Esp* 1999;199:632-636.
65. Enríquez R, Morales P, Castro MJ et al. The most frequent HFE allele linked to porphyria cutanea tarda in Mediterraneans is His63Asp. *Hepatology* 1999;30:819-820.
66. Risch N. Haemochromatosis, HFE and gene complexity. *Nat Genet* 1997;17:375-376.
67. Herbert V. Hemochromatosis and vitamin C. *Ann Intern Med* 1999;131:475.
68. McLaren CJ, Bett JH, Nye JA, Halliday JW. Congestive cardiomyopathy and haemochromatosis-rapid progression possibly accelerated by excessive ingestion of ascorbic acid. *Aust N Z J Med* 1982;12:187-188.
69. Roeser H. The role of ascorbic acid in the turnover of storage iron. *Semin Hematol* 1983;20:91-100.
70. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, Cook JD, Kowdley KV, and the Hemochromatosis Management Working group. Management of Hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:932-939.
71. Seamark CJ, Hutchinson M. Should asymptomatic hemochromatosis be treated? Treatment can be onerous for patient and doctor. *BMJ* 2000;320:1314-7.
72. Barton JC, Bottom SS. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol* 2000;65:223-226.