

Concepto:

La Hemocromatosis Hereditaria (HH) es un trastorno genético autosómico generalmente recesivo caracterizado por una acumulación excesiva de hierro (Fe) en el organismo.

Los varones se ven más afectados que las mujeres (la menstruación y los embarazos actúan como mecanismos protectores del acúmulo de hierro). Es común en descendientes del Norte de Europa.

Etiología:

Existen varios tipos de HH en función del gen afectado. La HH tipo 1, es la más frecuente (85% de los casos) y se debe a la presencia de mutaciones en el gen HFE localizado en el brazo corto del cromosoma 6.

Se conocen 3 mutaciones en el gen HFE:

1. C282Y;
- 2.- H63D;
- 3.- S65C

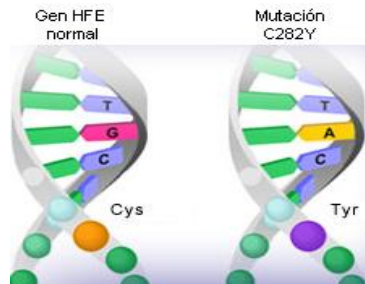


Figura 1. Gen HFE: normal y mutado.

La presencia de estas mutaciones supone una disfunción de la proteína HFE que modula el metabolismo del hierro (Fe) en el cuerpo, produciendo:

1. Un aumento anómalo de la absorción intestinal de Fe.
2. Una alteración en la distribución del Fe en el organismo.

El resultado es una sobrecarga de hierro que daña tejidos: hígado, corazón...

Genotipo:

Los afectados de HH tipo 1 presentan la mutación C282Y del gen HFE en su forma homocigota, C282Y/C282Y, o las mutaciones C282Y/H63D ó C282Y/S65C del mismo gen en su forma heterocigota doble.

Mutación	Genotipo	% Pacientes	Clínica
Gen HFE	C282Y/ C282Y	60-90%	20-85%
	C282Y/H63D	3-8%	0.4-1%
	C282Y/S65C	-----	<1%
	H63D/ H63D	4.1%	<1%
	S65C/ S65C	<1%	<1%
Otros genes	Otros	<1%	-----

Parece que los homocigotos H63D/H63D y S65C/ S65C presentan mucho menos riesgo de sobrecarga férrica.

TIPOS	GEN	PROTEÍNA
Tipo I	Gen HFE (6p21.3)	HFE
Tipo II	IIA. Gen HJV (1q21)	Hemojuvelina
	IIB. Gen HAMP (19q13.1)	Hepcidina
Tipo III	Gen TfR-2 (7q22)	TfR-2
Tipo IV	Gen SLC40A1 (2q32)	Ferroportina

Clínica:

Los síntomas aparecen generalmente después de los 40 años, entre ellos

- Fatiga
- Molestias abdominales
- Pigmentación de la piel
- Alteraciones cardíacas
- Alteraciones hepáticas
- Alteraciones endocrinas (diabetes mellitus, hipogonadismo...)
- Alteraciones osteomusculares
- Fibrosis hepática y cirrosis



Figura 2. Hígado sano e hígado cirrótico.

Diagnóstico:

Para el diagnóstico se requiere:

1. **Sospecha clínica:** síntomas compatibles y análisis de sangre con IST > 45% y/o ferritina sérica > 400µg/L en al menos 2 ocasiones espaciadas 3 meses.

2. **Estudio genético.**

a) **Estudio del árbol familiar: patrón recesivo.**

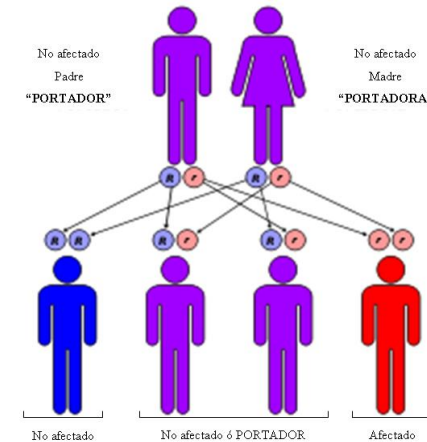


Figura 3. Patrón de herencia de la HH

b) **Análisis genético**

Se parte de una muestra sanguínea para demostrar la presencia de las mutaciones más significativas: C282Y/C282Y ó C282Y/H63D.

Si el estudio genético es:

- **Positivo:** se aconseja estimar el grado de acumulación de hierro.
- **Negativo y el grado de sospecha de HH alta,** descartar otras mutaciones menos frecuentes en genes no HFE.

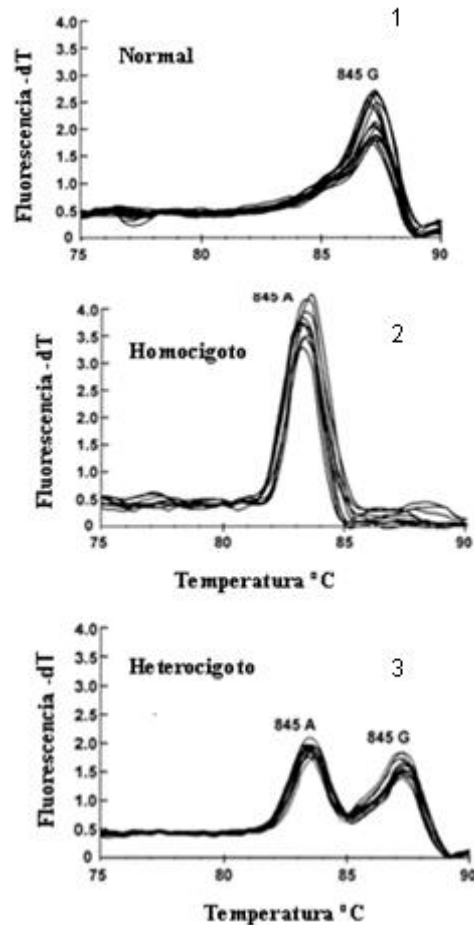
Las técnicas más utilizadas son:

- RT-PCR/ Melting (C282Y, H63D, S65C)
- Hibridación Inversa (otras mutaciones)
- Secuenciación (mutaciones raras)

Figura 4. RT-PCR/ Melting

Perfil de curvas para el estudio de la mutación C282Y.

1. No existe mutación C282Y en ninguna de las dos copias del gen HFE.
2. Mutación C282Y en las dos copias del gen HFE.
3. Mutación C282Y en una sola copia del gen HFE.



¿Cuándo es aconsejable el estudio del genotipo?

Es recomendable el estudio genético cuando un familiar de primer grado (padre, madre, hermano) o bien su pareja presenten la mutación C282Y.

Tratamiento:

1. De elección, Sangría periódica mediante flebotomía.
2. Fármacos: quelantes de Fe, eritropoyetina.
3. Transplante hepático.

Es de por vida. El objetivo es conseguir niveles de ferritina < 50 µg/L.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la HH



Recomendaciones:

- Ingesta adecuada de proteínas, fólido y B12.
- Restringir la ingesta de hierro.
- Abstenerse del consumo de alcohol.
- Evitar suplementos de vitamina C.

AUTOR:

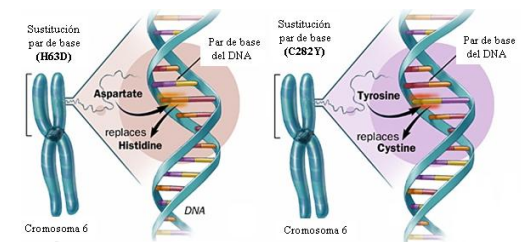
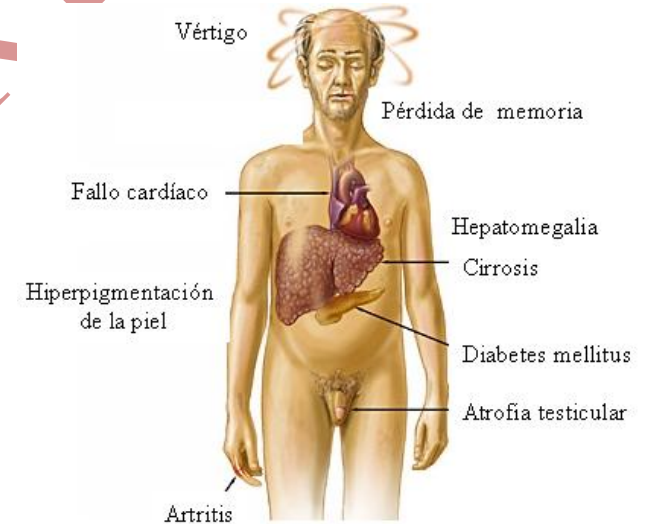
Pablo Vidal-Ríos (Médico)

©Endocrino-Consejo Genético_PVR-Coruña 2011

(rev. 2014)

TRÍPTICOS DIVULGATIVOS
SOBRE ENFERMEDADES GENÉTICAS

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA



Dr. P. Vidal-Ríos

C/ Fernández Latorre, 122, 1ºD
15006 A Coruña

Tlf.: 981-152221

Fax.: 981-237578

Email: doctorvidalrios@gmail.com

<http://www.doctorvidalrios.com>