

Progresos en hemocromatosis

J. Sillero F. de Cañete

El término hemocromatosis señala la existencia de una inadecuada sobrecarga de hierro (Fe) en ciertos tejidos, con sus indeseables consecuencias patológicas. Admitimos una forma primaria o hemocromatosis genética, en la que se estiman anomalías derivadas de un exceso en la absorción enteral de Fe de origen hereditario, y otras secundarias a una causalidad variada: ciertos tipos de anemia (talasemia mayor, drepanocitosis, anemia sideroblástica congénita), hepatopatía alcohólica crónica, algunos casos de shunt portal-sistémico, hemodiálisis crónica, sobrecargas neonatales de Fe y los llamativos depósitos férricos en determinadas poblaciones africanas (atribuibles al consumo de bebidas de maíz fermentadas, mantenidas en recipientes de este metal) (1).

La hemocromatosis primaria o genética en modo alguno es una rareza: cualquier médico práctico puede diagnosticar más de un caso a lo largo de su vida profesional. El proceso parece abundar más entre la población de origen norteamericano, donde su frecuencia puede llegar a ser casi de un caso por cada 200 individuos (2). Es un proceso hereditario de carácter autosómico recesivo, y desde hace un cuarto de siglo se reconoce su vinculación con ciertas áreas del cromosoma 6, más concretamente el locus correspondiente a los antígenos del histocompatibilidad mayor HLA, registrándose

entre los sujetos afectados una alta frecuencia de HLA-A3 (1, 2).

La tarea de identificar el o los genes responsables ha exigido un trabajo muy pormenorizado y metódico de secuenciado en una amplia región del DNA de este área, en sujetos con el fenotipo hemocromatoso y en parientes próximos. Los resultados positivos de la investigación fueron finalmente comunicadas por FEDER et al., en *Nat. Genet.*, en 1996 (3). El gen anómalo es producto de una mutación genética puntual (substitución de guanina por adenina en el nucleótido 845), lo que se traduce en una modificación de la proteína codificada en un solo aminoácido: una cisteína ubicada en posición 282 es substituida por tirosina, lo que se expresa como C282Y. El gen (y la proteína resultante) fueron conocidos inicialmente como HLA-H, aunque en fechas más recientes han sido rebautizadas a HFE.

El mismo FEDER y cols., apuntan su elevada frecuencia entre pacientes con el fenotipo hemocromatoso (83%), lo que posteriormente fue confirmado por BEUTLER (4) (83%) y por JAZWINSKA (5) en Australia (hasta el 100% de los pacientes estudiados). Sin embargo, hay diferencias geográficas notables: entre italianos, CORELLA et al. (6), solamente detectan HFE anómalo en el 69% de sus pacientes con sobrecarga férrica, y en EE.UU., BARTON (7) cobra un 60% de homocigóticos con la mutación C282Y. Puede concluirse grosso modo que 4 de cada 5 su-

Palabras clave: Genética. HFE. Heterocigotos. Deferiprona.

Fecha de recepción: Septiembre 1998.

jetos con hemocromatosis primaria portan el gen mutado conocido, quedando por tanto otro grupo aún apreciable de pacientes para los que no existe explicación válida: se ha supuesto —el propio FEDER lo propuso en sus estudios pioneros— (3) una segunda mutación A63D, cuya responsabilidad causal aún está en cuestión.

Estructuralmente, HFE es una proteína análoga a otras que en la membrana celular conforman los antígenos de histocompatibilidad de clase I. De acuerdo con lo avanzado por FEDER (3), consta de tres dominios extracelulares, una región hidrofóbica incluida en la membrana y una cola citosólica. Se une a la molécula de la beta-2 microglobulina, como lo hacen otras proteínas HLA. La mutación en punto C282Y puede comportar consecuencias perjudiciales para la proteína y su función normal: falta de puentes disulfuro, lo que impide su apropiado plegamiento; dificultad o fracaso para enlazar con la beta-2 microglobulina, y retención de su molécula en el retículo endoplásmico —no inserción membranar— con rápida degradación final (8). Aunque HFE está implicada en la regulación de la tasa de transferencia del Fe en el intestino —su expresión es llamativamente alta en mucosa enteral y hepatocitos—, no se piensa que sea en sí misma un transportador de Fe. En mamíferos no humanos (ratas, por ejemplo), se han identificado ya dos transportadores miembros de una familia de proteínas macrofágicas asociadas con la resistencia natural (9).

El hallazgo del gen para la hemocromatosis primaria, además de su relevancia teórica, ha permitido plantear algunas cuestiones de interés práctico. Una de ellas concierne a su valor diagnóstico: se empieza a disponer de tests comerciales que detectan la mutación C282Y, y cabe preguntarse si esta investigación puede substituir a los datos clínicos, paraclínicos (sideremia, saturación de la transferrina, ferritinemia) y patológicos (biopsia hepática, con estudios histológicos, histoquímicos y cuantitativos del contenido de Fe), habitualmente inda-

gados. La contestación taxativa al problema la ha dado BACON (10), cuando opina que la testificación genética completa, pero no suplanta, la encuesta diagnóstica clásica. En primer lugar, porque la mutación descubierta no está presente en el 100% de los casos —su sensibilidad no es absoluta y deja sin detectar un cierto colectivo de hemocromatosos—. En segundo lugar, porque la investigación habitual permite conocer además la gravedad de la sobrecarga de Fe y el porvenir del enfermo. Sabemos hoy que una y otro están íntimamente relacionados, y que casi todos los pacientes con hemocromatosis hereditaria que tienen concentraciones hepáticas de Fe superiores a 400 μ moles por gramo de tejido hepático seco (22.4 mg x g) van a sufrir cirrosis. En sujetos con talasemia mayor, la diabetes mellitus y el fracaso cardíaco se presentan cuando el Fe hepático excede los 268 μ mol o 15 mg. BACON concluye por tanto que la encuesta puede limitarse sólo al test genético exclusivamente en sujetos jóvenes asintomáticos pertenecientes a familias con miembros ya diagnosticados de hemocromatosis primaria, a título de elemento predictivo de su futuro.

Otro punto se refiere a la penetrancia del gen y patología de los heterocigotos para la mutación. En este último sentido, BULAJ et al. (11), han señalado anomalías bioquímicas entre sus 1.058 individuos heterocigotos estudiados: en comparación con los normales, los heterocigotos ofrecen concentraciones medias de Fe sérico más altas, y eso mismo ocurre con la saturación de la transferrina y la ferritinemia. Esta última se elevaba paulatinamente con la edad del sujeto, y en un 8% de varones y 4% de mujeres llegaba a límites no discernibles con los homocigotos. No obstante, las complicaciones —hepáticas u otras— derivadas de la sobrecarga son aquí extremadamente raras, y cuando existía desestructuración de la histología hepática, ello coincidía con otras causas de hepatopatía, tales alcoholismo, virus hepáticos o porfiria cutánea tarda. Hay por cierto un trabajo que con-

firma la relación entre este tipo de porfiria y la hemocromatosis genética. Es el estudio de FARGION (12), que encuentra evidencia de sobrecarga férrica en 2/3 de sus pacientes porfíricos y que según investigaciones familiares demuestran su condición de homocigotos para la situación hemocromatosa.

Los aspectos terapéuticos también merecen alguna reflexión. En primer lugar, debe subrayarse la importancia de un diagnóstico precoz de la sobrecarga férrica para la puesta en marcha de un tratamiento temprano y efectivo. Eso ha quedado bien de manifiesto en el estudio de NIEDERAU et al. (13), que demuestra cómo un manejo terapéutico pronto evita complicaciones tales como cirrosis hepática y hepatoma, diabetes mellitus y cardiomiopatía. Cuando la sobrecarga llega a niveles críticos antes señalados y se estimulan las células estelares del parénquima hepático, surge la fibrosis que marca la irreversibilidad del proceso. El pronóstico pasa entonces de una expectativa de vida normal a un acortamiento sensible de la supervivencia.

El tratamiento de la hemocromatosis genética está bien sistematizado y comprobado: sabemos de la eficacia de la venisección intermitente, con extracción de 400-500 ml de sangre una vez por semana en la fase de ataque y una vez cada 1-3 meses en la de mantenimiento (1). El problema surge cuando las sangrías no son posibles, como en pacientes con anemias de los tipos antes aludidos. Entonces, el exceso marcial es la consecuencia de una hemólisis exaltada y sobre todo de la necesidad iterativa de transfusiones para la supervivencia del paciente. Se recurre en estas circunstancias al empleo de quelantes, que facilitan la eliminación de Fe en forma no ionizada por orina.

La deferoxamina ha sido el fármaco hasta ahora demostradamente efectivo para deplecionar de Fe, con una experiencia que se prolonga ya cuatro lustros. La reducción

significativa de las concentraciones hepáticas del metal previenen la progresión de la fibrosis hepática (14). Pero para ello debe ser suministrada en infusión subcutánea mediante bomba, a razón de 25-50 mg por kg durante 12 horas de cada día, 4 a 6 días por semana. Terapia pues onerosa por su molesta aplicación, además de su coste elevado.

Por eso, el desideratum era hallar un quelante de Fe aplicable por vía oral, y el primero de la serie ha sido deferiprona (1,2-dimetil-3-hidroxipiridin-4-ona). Aunque sólo comercializada en la India, ya se conocen sus resultados; unos resultados bastante controvertidos. Es cierto que posologías de 75 mg por kg y día procuran un balance férrico negativo y niveles de exceso de Fe en orina equivalentes a los de deferoxamina (15); pero mientras algunos investigadores detectan mejoría en los parámetros hepáticos de sobrecarga (16), otros no lo consiguen (17).

El trabajo más recientemente publicado corresponde a OLIVIERI y su grupo (18). Refiere el tratamiento con deferiprona en 18 pacientes con talasemia mayor durante un promedio de 4.6 años. En un 39% de los enfermos (7 de 18) los niveles hepáticos de Fe eran de 268 mmol o más por gramo de peso seco, y en 5 de los 7 pacientes biopsiados la fibrosis hepática aumentó. Ello lleva a OLIVIERI et al. a sugerir una -discutible- capacidad fibrógena del propio preparado.

Desde nuestro particular punto de vista, el progreso en el conocimiento de las sobrecargas de Fe en general y hemocromatosis genética en particular ha sido substancial; resulta pues merecido este sucinto comentario que resalta los hitos más sobresalientes. ◀

J. Sillero E. de Cañete, *Medicina Interna*

Referencias bibliográficas

1. BRISSET, P.; DEUCNIER, Y.: «Hemocromatosis genética». En *Tratado de Hepatología Clínica*. J. Rodés et al. II tomo, págs. 1.101-1.112. Masson-Salvat Med., Barcelona.
2. SCHILSKY, M.L.: «Inherited metabolic disease. Genetic hemochromatosis». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998. 14:203-207.
3. FEDER, JN.; GNIRKE, A.; THOMAS, W., et al.: «A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis». *Nat. Genet.*, 1996. 13:399-408.
4. BEUTLER, E.; GELBART, T.; WEST, C., et al.: «Mutational analysis in hereditary hemochromatosis». *Blood Cells Mol. Dis.*, 1996. 22:187-194.
5. JAZWINSKA, EC.; CULLEN, DM.; BUSFIELD, F.; et al.: «Haemochromatosis and HLA-H». *Nat. Genet.*, 1996. 14:249-251.
6. CORELLA, M.; D'AMBROSIO, L.; TOTARO, A., et al.: «Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients». *Am. J. Hum. Genet.*, 1997. 60:828-832.
7. BARTON, KC.; SHIH, WWH.; SAWADA-HIRAI, R., et al.: «Genetic and clinical description of hemochromatosis probands and heterozygotes: evidence that multiple genes linked to the major histocompatibility complex are responsible for hemochromatosis». *Blood Cells Mol. Dis.*, 1997. 23:133-145.
8. FEDER, JN.; TSUCHIHASHI, Z.; IRRINKI, A., et al.: «The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta (2)-microglobulin interaction and cell surface expression». *J. Biol. Chem.*, 1997. 272:14.025-14.028.
9. GUNSHIN, H.; MACKENZIE, B.; BERGER, UV., et al.: «Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter». *Nature*, 1997. 388:482-488.
10. BACON, BR.: «Diagnosis and management of hemochromatosis». *Gastroenterology*, 1997. 113:995-999.
11. BULAJ, Z.; GRIFFEN, LM.; JORDE, LD., et al.: «Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis». *N. Engl. J. Med.*, 1996. 35:1.799-1.805.
12. FARCION, S.; FRANCAZANI, AL.; ROMANO, R., et al.: «Genetic hemochromatosis in Italian patients with prophyria cutanea tarda: possible explanation for iron overload». *J. Hepatol.*, 1996. 24:564-569.
13. NIEDERAU, C.; FISCHER, R.; PURSCHEL, A., et al.: «Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis». *Gastroenterology*, 1996. 110:1.107-1.119.
14. BRITTENHAM, GM.; GRIFFITH, PM.; NIENHUIS, AW., et al.: «Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major». *N. Engl. J. Med.*, 1994. 331:567-573.
15. HOFFBRAND, AV.; WONKE, B.: «Iron chelation therapy». *J. Intern., Med. Suppl.* 1997. 740 37-41.
16. OLIVIERI, NF.; BRITTENHAM, GM.; MATSUI, D., et al.: «Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major». *N. Engl. J. Med.*, 1995. 332:918-922.
17. HOFFBRAND, AV.; AL-REFOIE, F.; DAVIS, B., et al.: «Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overload patients». *Blood*, 1998. 91:925-300.
18. OLIVIERI, NF.; BRITTENHAM, GM.; MCLAREN, CE., et al.: «Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major». *N. Engl. J. Med.*, 1998. 339:417-423.