

## Hemocromatosis hereditaria y la importancia de las mutaciones en el gen *HFE*

### Hereditary hemochromatosis and the importance of mutations in the *HFE* gene

Alexandre Xabier Obelleiro-Campos<sup>1</sup> , Marta Ribera-Pérez<sup>2</sup>, Cristian Malagón-Corominas<sup>3</sup>, Jamila Aharchi-Amghar<sup>4</sup>, Natalia Claver-Belver<sup>5</sup>

**Resumen.** La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno genético recesivo del metabolismo del hierro, que causa la acumulación de hierro en los órganos y tejidos. La HH está relacionada con mutaciones en el gen *HFE*, la C282Y más frecuente, y secundariamente las mutaciones H63D y S65C. Estas mutaciones impiden la ubicación correcta de la proteína *HFE* en la membrana celular, resultando en un aumento en la absorción intestinal y la acumulación de hierro intracelular. A pesar de que la HH es un trastorno genético común en caucásicos, la penetrancia de la enfermedad es relativamente baja, lo que resulta en una gran variabilidad en los fenotipos clínicos y bioquímicos. Los exámenes bioquímicos son la primera herramienta para abordar el diagnóstico de estos pacientes, principalmente la saturación de la transferrina y la ferritina sérica, y su diagnóstico genético se realiza mediante la identificación de mutaciones en el gen *HFE* o en otros no-*HFE*. De igual forma, es crucial evaluar periódicamente el metabolismo del hierro en individuos con antecedentes familiares de la enfermedad o en pacientes que presentan aumentos inexplicables de la ferritina o del hierro sérico, ya que una identificación precoz mejora considerablemente el pronóstico de la HH, permitiendo un manejo terapéutico acorde al genotipo *HFE* o no-*HFE*, y grado de expresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** hemocromatosis, genética, diagnóstico genético, hepatopatías.

<sup>1</sup> Licenciado en Farmacia, Especialista Sanitario Análisis Clínicos del Ministerio de Sanidad, MSc en Biomedicina, MSc en Formación del Profesorado. Hospital de Palamós, Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà. Girona, Catalunya, España. E-mail: aobelleiro@ssibe.cat.

<sup>2</sup> Licenciada en Biología, MSc en Biología Molecular y Biomedicina, MSc en Biotecnología Alimentaria. Hospital de Palamós, Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà. Girona, Catalunya, España.

<sup>3</sup> Licenciado en Biología. Hospital de Palamós, Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà. Girona, Catalunya, España.

<sup>4</sup> Técnica, Especialista en Laboratorio. Hospital de Palamós, Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà. Girona, Catalunya, España.

<sup>5</sup> Licenciada en Farmacia, Especialista Sanitario Análisis Clínicos del Ministerio de Sanidad. Hospital de Palamós, Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà. Girona, Catalunya, España.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2023;27:383-394. <https://doi.org/10.36384/01232576.689>.

Recibido el 12 de mayo de 2023; aceptado el 5 de julio de 2023. Editora Médica Colombiana S.A., 2023<sup>©</sup>.

**Abstract.** Hereditary hemochromatosis (HH) is a recessive genetic disorder of iron metabolism, which causes iron accumulation in organs and tissues. HH is related to mutations in the *HFE* gene, the most frequent is C282Y, secondarily H63D and S65C mutations. These mutations prevent the correct location of the *HFE* protein in the cell membrane resulting in increased intestinal absorption and intracellular iron accumulation. Although HH is a common genetic disorder in Caucasians, the penetrance of the disease is relatively low, resulting in great variability in clinical and biochemical phenotypes. Biochemical tests are the first tool to approach the diagnosis of these patients, mainly transferrin saturation and serum ferritin, and their genetic diagnosis is performed by identifying mutations in the *HFE* and non-*HFE* genes. Likewise, it is crucial to periodically evaluate iron metabolism in individuals with a family history of the disease or in patients with unexplained increases in ferritin or serum iron, since early identification considerably improves the prognosis of HH, allowing therapeutic management according to the *HFE* and non-*HFE* genotype, and degree of disease expression.

**Keywords:** hemochromatosis, genetics, genetic diagnosis, liver diseases.

## Introducción

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno genético recesivo del metabolismo del hierro, que causa que el sistema gastrointestinal absorba más hierro del que se pierde cada día, con la acumulación de hierro en los órganos y tejidos [1-4]. Existen dos tipos principales de sobrecarga de hierro: la hemocromatosis de base genética hereditaria, y la hemosiderosis secundaria a enfermedades sistémicas [5]. Sin embargo, es de interés en esta revisión profundizar solo en la forma genética hereditaria de hemocromatosis. Un siglo después de ser descritas las manifestaciones clínicas e histopatológicas de la hemocromatosis, en 1996 Feder y colaboradores [6] expresaron el hallazgo de un gen en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), próximo a la región del HLA, que codifica para una glicoproteína de 343 aminoácidos que pertenece a la familia de las moléculas de histocompatibilidad de clase I, que posteriormente pasó a denominarse *HFE*, y el cual se relacionó con HH [5].

Actualmente la HH se clasifica en 4 tipos que se diferencian por el patrón molecular implicado, entre ellos, el relacionado con mutaciones en el gen *HFE*, con homocigosidad o heterocigosidad compuesta para la mutación C282Y; los no relacionados con el gen *HFE*, con sus variantes patogénicas asociadas a mutaciones en los genes *HJV*, *HAMP*, *TFR2* y *SLC40A1* (GOF); el digénico con doble heterocigosidad o doble homocigosidad/heterocigosidad para mutaciones en 2 genes distintos como *HFE* y/o no-*HFE*; y por último, el molecular indefinido cuando no se dispone de una caracterización molecular, inclusive después de la secuenciación de genes conocidos [7].

El gen *HFE* codifica la proteína *HFE*, la cual cumple una función importante en el metabolismo del hierro. Esta proteína, que se expresa en la membrana de algunas células, modula la interacción entre la transferrina y su receptor, con la formación de un complejo con la  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2MG). Cuando se muta el gen *HFE*, la proteína *HFE* no se

ubica correctamente en la membrana y se impide su asociación con la  $\beta 2\text{MG}$ . Esto ocasiona un aumento en la absorción intestinal y la acumulación de hierro intracelular [8-10].

El descubrimiento y clonaje del gen *HFE* marcó un hito en la identificación de genes asociados a enfermedades humanas. La HH es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la población europea. Afecta a 1 de cada 200 a 300 individuos, y en muchos casos, el diagnóstico se realiza cuando el paciente ya presenta síntomas, es decir, de manera tardía. Los estudios genéticos son de utilidad para diagnosticar los diferentes subtipos de HH y para poder anticiparse a la patología en familiares que hayan heredado dichas mutaciones; no obstante, no es recomendable tamizar genéticamente a la población sana sin antecedentes familiares [11].

Debido a que la HH es una enfermedad autosómica recesiva, con variantes genéticas que pueden causar sintomatología o no en el paciente, y que ameritan ser diagnosticadas para un adecuado seguimiento, y con la finalidad de obtener información para dar una mejor contextualización del tema a tratar, se presenta esta revisión basada en una búsqueda de información actualizada en las bases de datos.

## Epidemiología

Las mutaciones comunes de la proteína *HFE* representan aproximadamente el 90 % de los fenotipos de hemocromatosis en la población blanca de ascendencia europea occidental. Desde hace más de 2.000 años, se ha descrito esta enfermedad en personas del norte de Europa de ascendencia celta o vikinga, quienes al migrar a Norte América, Australia, Nueva Zelanda, África del

Sur y Argentina, dejaron poblaciones que heredaron esta patología. La frecuencia, así como los índices de incidencia, varían mucho de unos países a otros, y por lo general es más alta en los países del norte de Europa y más baja en los de la cuenca mediterránea [12]. En la actualidad, aproximadamente 5 de cada 1.000 personas de la zona del norte de Europa presentan la mutación homocigota: C282Y/C282Y [13], y la enfermedad tiene una prevalencia similar entre hombres y mujeres. Por su parte, el estudio HEIRS realizado en Norte América y Canadá, evaluó pacientes con sobrecarga de hierro entre los años 2000 a 2006, y reportó que la población que presentó mayor número de pacientes con la mutación homocigota C282Y/C282Y fue la de raza blanca (n=281), seguidos de los de raza hispana (n=7) y los de raza negra (n=1), sin encontrarse participantes de raza asiática con la mutación, lo que sugiere que es poco probable que los valores altos de hierro en las poblaciones no blancas estén relacionados con la sobrecarga de hierro [14].

Se ha informado que la sobrevida de los pacientes con HH no cirróticos que reciben tratamiento antes de que ocurra una sobrecarga de hierro importante, es similar a la de la población general [15]. En pacientes con HH tratados, se ha reportado una sobrevida de 87 % a 93 % a los 5 años, de 77 % a 81 % a los 10 años, y de 55 % a 71 % a los 20 años [16]. Por el contrario, los pacientes con HH y cirrosis tienen una expectativa de vida más baja que la población general [17], como se evidenció en el estudio realizado por Beaton y Adams [15], donde la sobrevida acumulada fue de 88 % al año, 69 % a los 5 años y de 56 % a los 20 años en pacientes cirróticos con HH, además, se observó que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC).

## Variantes genéticas y penetrancia clínica de la HH

En la HH con frecuencia se sustituye una tirosina por una cisteína en la posición 282 de la proteína HFE para causar la mutación principal (C282Y); así mismo, se han descrito otras mutaciones adicionales como la H63D, donde hay una sustitución de histidina por ácido aspártico en la posición 63, y la mutación S65C, donde hay una sustitución de una serina por una cisteína. La mutación C282Y de tipo homocigota está presente en un alto porcentaje de pacientes diagnosticados con HH, pero si está en heterocigosis, no se considera patológica, excepto en casos de doble heterocigosis (C282Y/H63D o C282Y/S65C), que se puede observar en un 5 % de pacientes con hemocromatosis [18]. En estos casos, se recomienda efectuar controles periódicos del índice de saturación de transferrina (ST) y ferritina [18,19]. Por su parte, las mutaciones H63D y/o S65C homocigotas se asocian con una probable hemocromatosis leve. La presencia de H63D o S65C en heterocigosis, ya sea individualmente o combinadas entre ellas, no se considera patológica [18,20].

Las variaciones genéticas que afectan a la expresión fenotípica de la HH, como la edad, el sexo, las prácticas alimentarias (consumo de alcohol) o la presencia de genes adicionales que controlan el metabolismo del hierro, pueden ayudar a explicar la discrepancia entre la prevalencia genotípica y el número de casos identificados clínicamente [19]. A pesar de que la HH es el trastorno genético más común en caucásicos, la penetrancia de la enfermedad es relativamente baja, lo que resulta en una gran variabilidad en los fenotipos clínicos (morbilidad y mortalidad) y bioquímicos (índices de hierro sérico) [21,22], inclusive, algunas personas homocigotas

para la afección nunca la padecen [19]; otro hecho es que la HH se trata de una afección que antes se consideraba rara, por lo que es posible que los médicos carezcan de sospecha clínica [19].

## Fisiopatología

La proteína HFE tiene la capacidad de unión a la  $\beta$ 2MG del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, e interacciona con el receptor de la transferrina 1 (TfR1) en la membrana celular, reduciendo la afinidad de este por la transferrina y, en consecuencia, interviene en el metabolismo del hierro. En la proteína HFE se reconocen tres asas extracelulares ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 y  $\alpha$ 3) y una región corta intracelular. Su interacción con el TfR1 se da a través de una depresión entre las asas  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2. El asa  $\alpha$ 3 se forma por la existencia de un puente tiónico entre las dos cisteínas. Esta asa participa en la unión no covalente a la  $\beta$ 2MG y en su transporte desde el retículo endoplásmico, donde se sintetiza, hasta la superficie de las células [9,10]. La hepcidina, por otra parte, cumple una función importante, ya que se secreta en los hepatocitos como respuesta a la sobrecarga de hierro, regulando su metabolismo [23].

La mutación C282Y impide la unión tiólica que da paso a la formación del asa  $\alpha$ 3 de la molécula HFE. Por ende, la proteína HFE que se sintetiza en el retículo endoplásmico no puede unirse a la  $\beta$ 2MG y, en consecuencia, no puede migrar a la membrana celular y no se presenta en la superficie de las células, acumulándose a nivel intracelular. Esto causa una disminución de la hepcidina en plasma y la acumulación de hierro. Por su parte, la sustitución H63D, también impide que la HFE se localice en las membranas celulares y, por tanto, que interaccione con el TfR1 [23,24].

La ausencia de esta proteína HFE en la membrana puede provocar el aumento de la absorción intestinal de hierro por cualquiera de estos dos mecanismos: 1) su ausencia en la membrana basal de las células de las criptas duodenales impide el paso de hierro a esas células. La carencia de hierro activa la maduración de las mismas, aumentando las proteínas transportadoras de hierro y favoreciendo su absorción intestinal; y 2) igualmente, la falta de HFE determina que disminuya la formación de hepcidina en el hígado y, en consecuencia, que aumente la absorción intestinal de hierro. De hecho, en los pacientes con HH, se ha podido comprobar que la concentración de hepcidina en orina está muy disminuida [25,26].

Finalmente, el hierro se acumula como consecuencia de la mayor capacidad de la proteína HFE mutada para absorber hierro de la luz intestinal, el cual se deposita de forma inadecuada en varios órganos y tejidos como el corazón, el hígado, las articulaciones, la hipófisis, el páncreas y la piel [27].

## Manifestaciones clínicas y estadificación de la HH

Es importante destacar que el término hemocromatosis se utiliza para describir aquella situación en la cual la estructura y función de un órgano resultan dañadas como consecuencia de la presencia de cantidades elevadas de hierro en las células parenquimales [28]. La presentación y severidad clínica de esta enfermedad es muy variable, siendo la fatiga una de las manifestaciones clínicas recurrentes, aunque la sintomatología puede resultar difusa [29]. Las características propias de la enfermedad suelen aparecer después de los 50 años, los síntomas a edades más tempranas son muy heterogéneos y difíciles de de-

tecar [30]. Las manifestaciones clínicas están directamente relacionadas con el acúmulo progresivo e irreversible de hierro tisular, pudiendo presentarse ascitis, ictericia, visceromegalias, hipertensión portal, hepatopatía crónica, y/o cirrosis [31]. Las manifestaciones cardiovasculares, que corresponden al 35 % de los casos, incluyen arritmias, miocardiopatías dilatadas e insuficiencia cardíaca congestiva. A nivel neurológico y endocrino puede presentarse hipogonadismo, atrofia testicular, disminución de la libido, diabetes, xeroderma, coloni-quia, artralgias y osteoporosis [32]. La hemocromatosis tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas, por lo que no solo debe considerarse cuando están presentes los síntomas clínicos tradicionales.

Entre el primer informe de Trousseau (1865) y el descubrimiento del gen *HFE* (1996), se ha producido un avance gradual en la comprensión de la HH y su atención clínica [33,34]. El manejo genético de la enfermedad ha ampliado el abanico de procesos clínicos asociados a ella, y ha permitido descubrir e incorporar al cuadro clínico numerosos síntomas y signos que son potencialmente sugestivos de la enfermedad (generales, reumáticos, nerviosos, endocrinos, hepáticos, cardíacos, etc.) [35,36]. Esto ha facilitado la construcción de una posible estadificación de la HH en cuatro etapas: 1) predisposición genética, que solo se detecta por una mutación homocigota simple o compuesta y no presenta exceso de hierro ni anomalías biológicas o clínicas; 2) sobrecarga de hierro, generalmente moderada (no más de 5 g de depósito de hierro), pero sin síntomas y típicamente en sujetos menores de 20 años; 3) sobrecarga de hierro (depósito de 5 g a 10 g de hierro) con síntomas iniciales e inespecíficos (astenia, debilidad, pérdida de peso, artralgias,

etc.), en sujetos entre 20 y 40 años; y 4) sobrecarga de hierro severa (más de 10 g de depósito de hierro) sostenida en el tiempo, con lesiones orgánicas y síntomas clínicos según los tejidos y órganos implicados, típicamente en pacientes de más de 40 años [35-37].

## Complicaciones de la HH

La sobrecarga de hierro conlleva un elevado riesgo de desarrollar un CHC. Se estima que los pacientes con HH tienen 19 veces más probabilidad de desarrollar CHC que la población general *wild type* [38]. Alrededor del 45 % de los pacientes con HH desarrollan un tumor hepático. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza cuando la enfermedad hepática se encuentra en una fase avanzada de su evolución y cuando ya existe cirrosis hepática. Sin embargo, el CHC también se ha descrito en pacientes en quienes aún no han desarrollado cirrosis. La hipótesis que describe el mecanismo para desarrollar CHC consiste en que el depósito excesivo de hierro, debido a su relación con la formación de sustancias reactivas derivadas del oxígeno, participa en la mutagénesis por mecanismos oxidativos que darán lugar a la aparición del tumor [21,39]. Por otro lado, la existencia de factores asociados (alcohol, infecciones virales, factores ambientales), así como la ausencia de programas de control para pacientes, facilitan el avance hacia un estado neoplásico. Aunque existen otras causas secundarias menos frecuentes de sobrecarga de hierro, como la hepatitis crónica B y C, la hepatopatía alcohólica y no alcohólica, las transfusiones múltiples [40,41], la hemodiálisis de larga duración y la talasemia mayor, la HH asociada a HFE es la más prevalente y en la que se producen la mayoría de las complicaciones clínicas más importantes [42,43].

En algunos estudios hay consenso general de que la mutación H63D no parece estar asociada con el desarrollo de CHC. Por otro lado, se ha mencionado que los heterocigotos para mutaciones en HFE tienen un riesgo elevado de presentar gliomas malignos o cánceres de colon o estómago. Sin embargo, el papel de estas mutaciones y su asociación con los procesos tumorales no ha podido ser evidenciado mediante estudios diseñados específicamente para demostrarlo [39].

Dado que el exceso de hierro reduce la fagocitosis y el metabolismo oxidativo, y favorece la proliferación, el desarrollo rápido y la patogenicidad de los microorganismos, también se ha demostrado que los pacientes con HH son más susceptibles a la infección por patógenos intracelulares ferrófilos. Además de la carcinogénesis y la arteriosclerosis, el efecto patógeno del hierro y las alteraciones genéticas en el metabolismo del hierro, favorecen enfermedades neurológicas como el Alzheimer [44] y el Parkinson, así como el envejecimiento [21].

## Diagnóstico

Realizar un diagnóstico oportuno y precoz es imprescindible, además, se debe tener en cuenta que el paciente sintomático ya es susceptible de tener daño orgánico por acúmulo de hierro en los tejidos. Un diagnóstico precoz puede prevenir la gravedad de la lesión orgánica, por lo que se necesita una evaluación completa del paciente y la realización de pruebas de laboratorio e imagen. Los exámenes bioquímicos y hematológicos son la primera herramienta para abordar el diagnóstico de estos pacientes, principalmente la ST, porque es relativamente asequible y puede dar positiva en una fase rela-

tivamente temprana de la enfermedad [45]; y la ferritina sérica, que es un marcador indirecto con baja especificidad de la sobrecarga de hierro a nivel tisular [46].

Ante un paciente con hiperferritinemia (valor superior a 300 µg/L en hombres y 200 µg/L en mujeres) se debe complementar su analítica con la ST, que es la primera prueba de preferencia para la tamización de la HH en individuos o poblaciones, ya que la ferritina puede estar elevada en otras condiciones y procesos crónicos o inflamatorios. En caso de que se presente hiperferritinemia y la ST sea superior al 45 %, se realizará un genotipo del paciente, junto con pruebas de imagen y una evaluación sistémica, para ofrecer un diagnóstico precoz y un enfoque terapéutico antes de que se produzcan daños permanentes en órganos y tejidos debido a la acumulación de hierro [37]. El diagnóstico definitivo lo concluyen las pruebas de imagen y el genotipo del paciente [21,42], encontrándose mutaciones en las personas con ST >45 % [47].

### Diagnóstico genético

Los individuos con ferritina sérica y ST persistentemente elevadas, con ausencia de causas evidentes de sobrecarga de hierro, así como aquellos con historia familiar de hemocromatosis (aún en ausencia de parámetros de hierro elevados), se les debe realizar un estudio genético [46]. Por otra parte, debido a la escasa penetrancia genética, no se recomienda el estudio genético de rutina en la población general [46].

El diagnóstico genético de la HH se realiza mediante la identificación de mutaciones en el gen *HFE*, a partir de una muestra de sangre o saliva, y las técnicas de diagnóstico consisten en: secuenciación

de Sanger, secuenciación de nueva generación (NGS), análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), y análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).

### Secuenciación de Sanger

La secuenciación de Sanger es una técnica de secuenciación de ADN que se utiliza para identificar mutaciones específicas en el gen *HFE*. Esta técnica implica la amplificación de fragmentos de ADN del gen *HFE* a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguida por la separación y análisis de los fragmentos amplificados utilizando electroforesis en gel y secuenciación de ADN. La secuenciación de Sanger es una técnica de alta calidad y precisión, pero puede ser costosa y consumir tiempo [21,48].

### Secuenciación de nueva generación (NGS)

La secuenciación de nueva generación (NGS) comprende nuevas tecnologías que permiten procesar en paralelo múltiples secuencias de ADN con un mejor rendimiento y costos más bajos que la secuenciación de Sanger [49]. Según estudios realizados con esta técnica, la NGS de un panel para genes involucrados en el metabolismo del hierro puede identificar mutaciones patogénicas en hemocromatosis, mejorando el diagnóstico genético en pacientes con sobrecarga de hierro [50].

### Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP)

Es una técnica que implica la digestión del ADN amplificado con enzimas de restricción específicas para identificar mutaciones específicas en el gen *HFE*. Si hay una mutación presente, la enzima de restricción no puede cortar el ADN

amplificado en un lugar específico, lo que resulta en fragmentos de tamaño diferente. El análisis de RFLP es una técnica más rápida y menos costosa que la secuenciación de Sanger, pero también es menos precisa [51,52].

### Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

Es una técnica que implica la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *HFE*. Los SNP son variaciones comunes en el ADN que pueden afectar la susceptibilidad a ciertas enfermedades. El análisis de SNP se puede realizar a través de varias técnicas, incluyendo PCR y *microarrays* de SNP, y puede proporcionar información sobre la susceptibilidad a la HH [53].

La genotipificación para la mutación más frecuente, la C282Y, se debe realizar en individuos de origen Europeo con evidencia bioquímica de sobrecarga de hierro (mujeres con ST >45 % y ferritina sérica >200 µg/L, y en hombres con ST >50 % y ferritina >300 µg/L, o que tengan persistentemente elevada la ST, sin explicación) con o sin síntomas clínicos [54]. En la **tabla 1** se describen las recomendaciones para el estudio de las mutaciones tipo HFE relacionadas con la HH.

### Tratamiento

El tratamiento de elección por disponibilidad, facilidad de acceso y seguridad en términos de reacciones adversas, es la flebotomía terapéutica. Consiste en

**Tabla 1.** Características y recomendaciones para el estudio de mutaciones HFE en hemocromatosis hereditaria (HH). Tomado y adaptado de [22]

Tipo de mutación	Características
C282Y homocigota	Consistente con el diagnóstico de HH si la saturación de la transferrina y la ferritina están elevadas. Se recomienda el estudio genético familiar. Si no hay expresión bioquímica, se considera en riesgo de HH y se debe reevaluar después de 1 a 2 años.
C282Y/H63D heterocigota compuesta	Tiene menos penetrancia genética, con bajo riesgo de complicaciones. Lo presentan solo el 5 % de los pacientes con HH. Se recomienda medir los índices de hierro sérico en familiares. El estudio genético se recomienda a aquellos con aumento de la saturación de la transferrina o de la ferritina sérica, y si no hay expresión bioquímica se considera un riesgo leve de HH, y se debe reevaluar después de 2 a 3 años.
H63D homocigota	Está presente en el 2 % de la población y su significado permanece incierto. Ocasionalmente se puede desarrollar una sobrecarga de hierro leve, pero se deben descartar primero todas las otras causas de sobrecarga de hierro o hiperferritinemia (consumo de alcohol, hepatitis C o alteraciones metabólicas) antes que una HH. En los familiares no existe gran riesgo de sobrecarga de hierro, pero se pueden evaluar los índices séricos del hierro.
H63D heterocigota	Es un genotipo infrecuente, usualmente no existe riesgo de sobrecarga de hierro, pero si la hay, se deben descartar otras causas y otros tipos de HH.
Polimorfismo S65C	Su prevalencia es de 1 % a 2 % en la población general. Cuando se hereda en trans con C282Y puede contribuir a la sobrecarga leve de hierro. No se recomienda buscar esta mutación en la primera tamización genética de HH, ya que su papel todavía es incierto.



extracciones rutinarias de sangre que extraen de 200 mg a 250 mg de hierro en 400 mL a 500 mL de sangre por procedimiento. Primero se realizan cada semana hasta que se observa una liberación apreciable del hierro almacenado. Con ella la cantidad de hierro sérico disminuye, estimulando la eritropoyesis y la movilización férrica a nivel tisular. Los niveles muy bajos de ferritina o incluso una anemia ferropénica moderada son indicadores de ello. Las sangrías deben continuar cada dos o tres meses después de la fase inicial para mantener bajos los niveles de hierro. Es importante continuar el tratamiento permanentemente [43]. La meta es realizar flebotomías periódicas hasta de 500 mL en aras de disminuir la ferritina sérica por debajo de 50 µg/L, vigilando que los niveles de hemoglobina no estén por debajo de 11 g/dL [45,55]. Los quelantes de hierro se usan como alternativa a las flebotomías en pacientes intolerantes o que tengan una contraindicación absoluta (síndromes anémicos crónicos, hemoglobinopatías como talasemias, o mielodisplasias) [56]. En general, el tratamiento impide que el organismo almacene hierro y previene otros problemas, como cirrosis, diabetes e incluso cáncer.

La creación de una terapia génica que permita prevenir y curar totalmente la enfermedad, es uno de los muchos problemas sin resolver en esta era genética de la HH; hasta entonces, debemos conformarnos con las flebotomías, un tratamiento con un historial de éxitos [43]. Por otra parte, los tratamientos dirigidos, es decir, aquellos que se dirigen al factor o factores causantes de la enfermedad, han aumentado progresiva y constantemente desde finales del siglo XX, ayudados por la bioinformática, debido a la descodificación del ADN y a un mejor conocimiento de la fisiopatología de los trastornos hereditarios [57].

## Conclusión

La identificación de genes vinculados a trastornos hereditarios alcanzó un punto de inflexión con el descubrimiento del gen *HFE* y sus mutaciones como causantes de la HH, lo que llevó a una mejor comprensión de la penetrancia y expresión fenotípica de esta patología, que junto con el desarrollo de pruebas moleculares han mejorado el diagnóstico de los pacientes que presentaban alteraciones de los índices férricos y sospecha de un trastorno genético. Este análisis genético constituye una herramienta crucial para predecir la enfermedad en los familiares que han heredado estas mutaciones, así como para detectar los distintos subtipos de HH; de igual forma, se debe evaluar periódicamente el metabolismo del hierro en individuos con antecedentes familiares de la enfermedad o en pacientes que presentan aumentos inexplicables de la ferritina o del hierro sérico, ya que una identificación precoz mejora considerablemente el pronóstico de la HH, permitiendo un manejo terapéutico acorde al genotipo *HFE* o no-*HFE*, y grado de expresión de la enfermedad. Por otra parte, es importante identificar al paciente en la fase asintomática, ya que se podrían prevenir todas las peligrosas complicaciones orgánicas de la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo principal de los especialistas en salud debería ser diagnosticar lo antes posible a los pacientes con HH.

## Referencias

1. **Dantas W.** Hemocromatosis hereditaria. Rev Gastroenterol Perú 2001;21:42-55.
2. **de Caso-Méndez A, López-Huerta M, Terrazo-Muradás R, Méndez-Rodríguez C.** Gen de la hemocromatosis primaria: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Med Gen 2000;29:970-975.

3. **Bacon B, Britton R.** Hereditary hemochromatosis. *Gastrointestinal and Liver disease*. 6th ed 1998:1097-1103.
4. **Andrews NC.** Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-1995. <https://doi.org/10.1056/nejm199912233412607>.
5. **Batts KP.** Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol* 2007;20:S31-39. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800715>.
6. **Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al.** A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408. <https://doi.org/10.1038/ng0896-399>.
7. **Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G.** Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022;139:3018-3029. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011338>.
8. **Zúñiga-Cabrera A, Orera-Clemente MA.** Genética de las sobrecargas férricas. *An Med Interna* 2002;19:51-57.
9. **Zlocha J, Kovács L, Pozgayová S, Kupcová V, Durínová S.** [Molecular genetic diagnostics and screening of hereditary hemochromatosis]. *Vnitr Lek* 2006;52:602-608.
10. **Fix OK, Kowdley KV.** Hereditary hemochromatosis. *Minerva Med* 2008;99:605-617.
11. **Yang Q, McDonnell SM, Houry MJ, Cono J, Parrish RG.** Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of multiple-cause mortality data. *Ann Intern Med* 1998;129:946-953. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-11\\_part\\_2-199812011-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-11_part_2-199812011-00005).
12. **Ewart-Toland A.** Hereditary hemochromatosis. What is hemochromatosis? Palo alto, California: GeneticHealth; 2000. Acceso 10 de enero de 2023. Disponible en [https://web.archive.org/web/20090222141419/http://www.genetihealth.com/hcrom\\_what\\_is\\_hemochromatosis.shtml](https://web.archive.org/web/20090222141419/http://www.genetihealth.com/hcrom_what_is_hemochromatosis.shtml).
13. **Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T.** Penetrance of 845G--> A (C282Y) *HFE* hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-218. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07447-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07447-0).
14. **Adams PC, Jeffrey G, Ryan J.** Haemochromatosis. *Lancet* 2023; 2023:S0140-6736(0123)00287-00288. [Epub ahead of print] 1 de mayo de 2023. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00287-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00287-8).
15. **Beaton MD, Adams PC.** Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2006;20:257-260. <https://doi.org/10.1155/2006/428048>.
16. **Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL.** Screening for hereditary hemochromatosis: A focused evidence review. Evidence syntheses, No. 43. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006. Acceso 15 de enero de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33442/>.
17. **Leitman SF.** Hemochromatosis: the new blood donor. *Hematology* 2013;2013:645-650. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.645>.
18. **Pietrangelo A.** Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031573>.
19. **Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al.** Iron-overload-related disease in *HFE* hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008;358:221-230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073286>.
20. **Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V.** ACG clinical guideline: Hereditary hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1202-1218. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000315>.
21. **Sandnes M, Vorland M, Ulvik RJ, Reikvam H.** *HFE* genotype, ferritin levels and transferrin saturation in patients with suspected hereditary hemochromatosis. *Genes (Basel)* 2021;12:1162. <https://doi.org/10.3390/genes12081162>.
22. **Piperno A.** Molecular diagnosis of hemochromatosis. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7:161-177. <https://doi.org/10.1517/17530059.2013.763794>.
23. **Regino-Agamez CA, Pacheco-Paternina JE, Navarro-Beleño K, Luján-Ramos MA.** Aspectos relevantes en hemocromatosis hereditaria. *Hepato* 2022;2:211-222. <https://doi.org/10.52784/27112330.128>.
24. **Alexander J, Kowdley KV.** *HFE*-associated hereditary hemochromatosis. *Genet Med*

- 2009;11:307-313. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31819d30f2>.
25. **Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Baldus W.** Recognition and management of hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* 2002;65:853-860.
  26. **Cervera-García I.** Hemocromatosis tipo I. Patogenia y diagnóstico. *MediSur* 2012;10:128-135.
  27. **Fleming RE, Britton RS, Waheed A, Sly WS, Bacon BR.** Pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:755-773. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.06.004>.
  28. **Akatsuka S, Toyokuni S.** [Iron function and carcinogenesis]. *Nihon Rinsho* 2016;74:1168-1175.
  29. **Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P.** The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997;25:162-166. <https://doi.org/10.1002/hep.510250130>.
  30. **Del Castillo-Rueda A, López-Herce Cid JA, De Portugal-Álvarez J.** Hemocromatosis hereditaria. Diagnóstico clínico: manifestaciones precoces, procesos relacionados y formas atípicas. *An Med Interna* 2002;19:45-52.
  31. **Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P.** Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36:673-678. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.35343>.
  32. **Adams P, Altes A, Brissot P, Butzeck B, Cabantchik I, Cañado R, et al.** Therapeutic recommendations in *HFE* hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatology* 2018;12:83-86. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>.
  33. **Waheed A, Grubb JH, Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, Costaldi ME, et al.** Regulation of transferrin-mediated iron uptake by *HFE*, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:3117-3122. <https://doi.org/10.1073/pnas.042701499>.
  34. **Solís-Herruzo JA, Solís-Muñoz P.** Non-*HFE* hemochromatosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:266-286.
  35. **Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS.** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-343. <https://doi.org/10.1002/hep.24330>.
  36. **Tavill AS, Adams PC.** A diagnostic approach to hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2006;20:535-540. <https://doi.org/10.1155/2006/934098>.
  37. **De Portugal-Álvarez J.** Hemocromatosis: del fenotipo al genotipo. *An Med Interna* 2002;19:9-11.
  38. **Dragani TA.** Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol* 2010;52:252-257. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.015>.
  39. **Kane SF, Roberts C, Paulus R.** Hereditary hemochromatosis: Rapid evidence review. *Am Fam Physician* 2021;104:263-270.
  40. **Voloshina NB, Osipenko MF, Litvinova NV, Voloshin AN.** Hemochromatosis-modern condition of the problem. *Ter Arkh* 2018;90:107-112. <https://doi.org/10.26442/terarkh2018903107-112>.
  41. **Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, Kuo CL, Shearman JD, Adams PC, et al.** Association of hemochromatosis *HFE* p.C282Y homozygosity with hepatic malignancy. *JAMA* 2020;324:2048-2057. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21566>.
  42. **Rodrigo L.** Hemocromatosis hereditaria. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:883-883.
  43. **Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, Obando J, Di Bisceglie A, Tattire C, et al.** Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and *HFE* gene mutations in North America. *Hepatology* 1998;27:1661-1669. <https://doi.org/10.1002/hep.510270627>.
  44. **Pal A, Cerchiaro G, Rani I, Ventriglia M, Rongioletti M, Longobardi A, et al.** Iron in Alzheimer's disease: From physiology to disease disabilitiesecules. *Biomolecules* 2022;12:1248. <https://doi.org/10.3390/biom12091248>.
  45. **Adams P, Brissot P, Powell LW.** EASL International consensus conference on haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)80874-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)80874-6).
  46. **Murphree CR, Nguyen NN, Raghunathan V, Olson SR, DeLoughery T, Shatzel JJ.** Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Vox Sang* 2020;115:255-262. <https://doi.org/10.1111/vox.12896>.

47. **McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB.** The burden of genetic disease on in-patient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004;74:121-127. <https://doi.org/10.1086/381053>.
48. **Sanger F, Nicklen S, Coulson AR.** DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci* 1977;74:5463-5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>.
49. **Baas FS, Rishi G, Swinkels DW, Subramaniam VN.** Genetic diagnosis in hereditary hemochromatosis: Discovering and understanding the biological relevance of variants. *Clin Chem* 2021;67:1324-1341. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab130>.
50. **Lanktree MB, Sadikovic B, Wayne JS, Levstik A, Lanktree BB, Yudin J, et al.** Clinical evaluation of a hemochromatosis next-generation sequencing gene panel. *Eur J Haematol* 2017;98:228-234. <https://doi.org/10.1111/ejh.12820>.
51. **Haddow JE, Bradley LA.** Hereditary haemochromatosis: to screen or not. Conditions for screening are not yet fulfilled. *BMJ* 1999;319:531-532. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7209.531>.
52. **Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM.** Screening for hemochromatosis: high sensitivity and specificity of PCR-RFLP analysis for C282Y and H63D mutations in the *HFE* gene. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2361-2365.
53. **Krawczak M, Nikolaus S, von Eberstein H, Croucher PJ, El Mokhtari NE, Schreiber S.** PopGen: population-based recruitment of patients and controls for the analysis of complex genotype-phenotype relationships. *Community Genet* 2006;9:55-61. <https://doi.org/10.1159/000090694>.
54. **Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, et al.** EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022;77:479-502. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>.
55. **Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Seaman LAK, et al.** Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Intern Med* 2018;33:2230-2236. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4669-2>.
56. **Bomford A, Williams R.** Long term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1976;45:611-623.
57. **Ezquer F, Núñez MT, Rojas A, Asenjo J, Israel Y.** Hereditary hemochromatosis: an opportunity for gene therapy. *Biol Res* 2006;39:113-124. <https://doi.org/10.4067/s0716-97602006000100014>.