

# Cuando el hierro es tóxico

Anna Barqué y Mayka Sanchez

Diagnostics in Iron Metabolism (D-IRON), Josep Carreras Leukaemia Research Institute (IJC), Badalona, Spain. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (IJC). Correo electrónico: abarque@carrerasresearch.org msanchez@carrerasresearch.org

## RESUMEN

La hemocromatosis engloba a un grupo de patologías causadas por un exceso de hierro en el organismo. Esta acumulación de hierro puede ser hereditaria, es decir, debida a causas genéticas, o bien adquirida o secundaria, debida a diversos factores como múltiples transfusiones sanguíneas, enfermedades hepáticas, alcoholismo crónico u otras enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro. Los signos y síntomas de la enfermedad se producen debido a un aumento generalizado de los depósitos de hierro que da lugar a afectaciones en diversos tejidos del organismo. El hígado suele ser uno de los órganos más afectados debido a esta sobrecarga. La acumulación de hierro en hepatocitos conlleva una cirrosis que puede desencadenar a hepatocarcinoma. Los pacientes también suelen desarrollar diabetes, debido al acúmulo de hierro en las células beta del páncreas, daño cardíaco y artropatía. En relación a la hemocromatosis hereditaria, actualmente distinguimos 6 tipos de hemocromatosis distintas (tipo 1, tipo 2a, tipo 2b, tipo 3, tipo 4 y HH dominante) en función de la causa genética. Aunque la mayoría de subtipos son enfermedades raras que afectan a <math><1/1.000.000</math> individuos, la hemocromatosis de tipo 1 o hemocromatosis clásica tiene una prevalencia de 1/200 personas en occidente. Suele ser más frecuente en varones de raza blanca, de origen caucásico, y de más de 50 años. Está causada por mutaciones en el gen HFE, siendo la más frecuente la sustitución de una cisteína por una tirosina en la posición 282 de la proteína. Los otros subtipos, que en conjunto engloban un 20% de las hemocromatosis, están causados por mutaciones en los genes *HFE2*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1* y *BMP6*, respectivamente. El diagnóstico de la hemocromatosis se basa en detectar mediante pruebas bioquímicas un aumento en el índice de saturación de la transferrina (IST), y un aumento en los niveles de ferritina sérica y hierro sérico. Finalmente, el diagnóstico se confirma mediante una prueba genética para detectar las mutaciones patogénicas. El tratamiento por excelencia en pacientes con hemocromatosis consiste en flebotomías repetidas para eliminar el exceso de hierro del organismo.

Palabras clave: hemocromatosis, hierro

## ANTECEDENTES DEL TEMA

El hierro es un biometal necesario para el organismo puesto que actúa como cofactor en una amplia gama de procesos celulares fundamentales, tales como el transporte de oxígeno en sangre, la síntesis del ADN, las reacciones redox y el metabolismo energético (Wang and Pantopoulos, 2011). Sin embargo, es potencialmente tóxico en exceso ya que la forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ) reacciona con el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), subproducto del metabolismo celular, y cataliza la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) que causan daño celular oxidativo al interactuar con las principales biomoléculas del organismo (Stohs and Bagchi,

1995). Por lo tanto, un correcto equilibrio del metabolismo del hierro es crucial para la homeostasis del organismo ya que un déficit de este mineral causa anemia, y una sobrecarga aumenta el estrés oxidativo de los tejidos produciendo inflamación, muerte celular, disfunción de los órganos y cáncer hepático. Debido a que nuestro organismo no excreta activamente el hierro, existe un control realizado por una serie de proteínas que regulan el metabolismo de este mineral. La cantidad de hierro total del organismo es entre 2 y 4 gramos en individuos sanos.

Los mamíferos obtenemos hierro exclusivamente a través de la dieta y es absorbido a nivel del duodeno (Anderson, 2001). El hierro hemo, que proviene de los alimentos de origen animal, se transporta a tra-

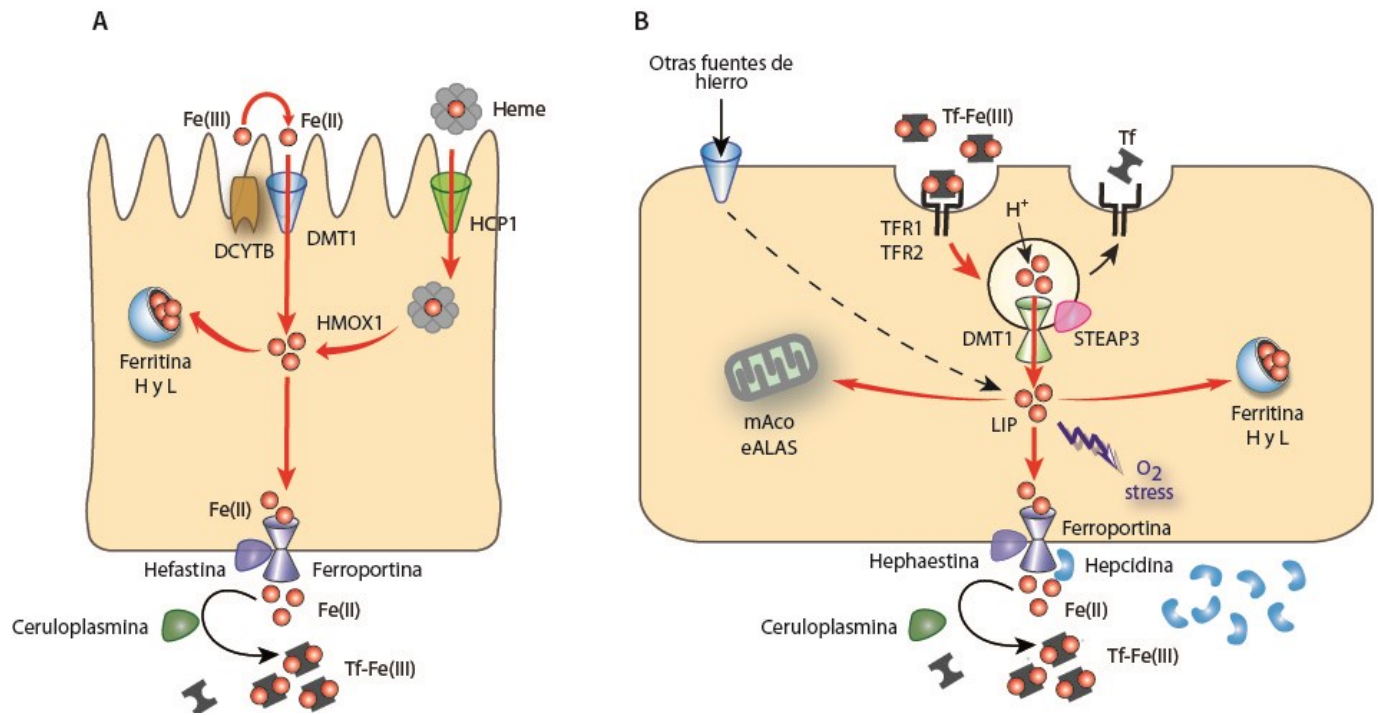


Figura 1: Ilustración esquemática del (A) mecanismo de absorción de hierro a nivel duodenal y (B) del transporte y utilización de hierro en los diferentes tejidos. El hierro se absorbe en el duodeno mediante los transportadores situados en la membrana apical de los enterocitos, y se exporta al torrente sanguíneo mediante transportadores localizados en la membrana basolateral. El hierro circula unido a la transferrina y es transportado a los diferentes tejidos del organismo. Una vez en el interior celular, el hierro es almacenado formando un complejo con la ferritina. Fe: hierro, DMT1: transportador de metales divalentes 1, DCYTB: Citocromo b duodenal, HCP1: proteína 1 transportadora de hemo, HMOX1: hemo oxigenasa-1, TFR1: receptor de transferrina 1; TFR2: receptor de transferrina 2; LIP: pool de hierro lábil. Fuente: Dra. Mayka Sanchez.

vés de la membrana apical de los enterocitos que constituyen el epitelio intestinal mediante la proteína 1 transportadora de hierro (HCP<sub>1</sub>, *heme carrier protein 1*) (Shayeghi et al., 2005), mientras que el hierro inorgánico (Fe<sup>3+</sup>) presente en cereales y vegetales es reducido a la forma ferrosa (Fe<sup>2+</sup>) en el lumen del intestino gracias a la actividad ferrireductasa del citocromo b duodenal (DCYTB, *duodenal cytochrome b*) (McKie et al., 2001) y transportado al interior celular mediante el transportador de metales divalentes 1 (DMT<sub>1</sub>, *divalent metal transporter 1*) (MacKenzie et al., 2008). Una vez en el enterocito, el hierro se exporta al torrente sanguíneo a través de la ferroportina (FPN, *ferroportin*) (Abboud and Haile, 2000, Donovan et al., 2000, McKie et al., 2000), un canal situado en la membrana basolateral de los enterocitos y los macrófagos. El flujo de salida de hierro se acopla con una reacción de oxidación a la forma férrica (Fe<sup>3+</sup>) mediada por la ferroxidasa hefastina (HEPH, *hephaestin*) (Vulpe et al., 1999), y se une a transferrina (TF, *transferrin*) (Uzan et al., 1984), el principal transportador de hierro en plasma (Figura 1A).

La mayor reserva de hierro es transportada a la médula ósea donde los precursores de los eritrocitos

incorporan el hierro para usarlo en la síntesis del grupo hemo, que será incorporado a la hemoglobina de los eritrocitos maduros. El complejo TF-Fe<sup>3+</sup> se une al receptor 1 de transferrina (TFR<sub>1</sub>, *transferrin receptor 1*) (Jandl et al., 1959), una glicoproteína transmembrana que se expresa en la membrana plasmática de las células en división (Figura 1B). En los humanos, la vida media de los eritrocitos es de unos 120 días. Los eritrocitos senescentes son ingeridos por los macrófagos del sistema reticuloendotelial y degradados en los lisosomas. El hierro liberado del grupo hemo es almacenado en el citosol de los macrófagos formando un complejo con la ferritina o exportado al plasma a través de la ferroportina, donde es oxidado por la ceruloplasmina (CP), proteína homóloga a la hefastina, y transportado vía transferrina para su reutilización. A su vez, el hígado, principal lugar de almacenamiento, captura el hierro sérico a través del receptor de transferrina 2 (TFR<sub>2</sub>) (Kawabata et al., 1999). Por lo tanto, el hígado y el sistema reticuloendotelial representan los sitios principales de movilización del hierro.

El cobre es otro mineral esencial que obtenemos a través de la dieta y que actúa como cofactor para

algunas enzimas involucradas en el metabolismo del hierro. Se absorbe a través del duodeno y circula en el torrente sanguíneo unido a la ceruloplasmina. Esta ferroxidasa participa también en la excreción de hierro de los hepatocitos y macrófagos (Osaki et al., 1966). Los niveles de ceruloplasmina disminuyen cuando hay una deficiencia de cobre adquirida. Por este motivo, bajos niveles de cobre pueden afectar a la movilización de hierro y producir una sobrecarga de hierro en tejidos parenquimales (Reeves and DeMars, 2004, Thackeray et al., 2011).

Alteraciones en ciertas proteínas del metabolismo del hierro causan una desregulación de la homeostasis de este mineral que puede dar lugar a distintos cuadros clínicos como la Hemocromatosis Hereditaria (HH) (Tabla 1), una enfermedad muy frecuente en el mundo occidental que se caracteriza por una acumulación excesiva de hierro que conlleva serias complicaciones e incluso la muerte si no se diagnostica y trata a tiempo. Mutaciones en los genes *HFE*, *HFE2*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1* y *BMP6* se han asociado con HH en diferentes pacientes (Figura 2). La mayoría de los subtipos de HH dan lugar a la inhibición de la expresión de hepcidina, un péptido codificado por el gen *HAMP* y sintetizado en el hígado que provoca una regulación negativa en la absorción de hierro (Nicolas et al., 2002, Ganz, 2003). La hepcidina circulante se une a la ferroportina y provoca su internalización y degradación por parte de los lisosomas, causando una reducción en la exportación de hierro al torrente sanguíneo a través del duodeno y de los macrófagos del sistema reticuloendotelial (Nemeth et al., 2004, Ganz, 2011).

De este modo, en un individuo sano, cuando la reserva de hierro en el hígado es elevada, se secreta la hepcidina a la circulación bloqueándose la absorción de hierro en el duodeno. En un individuo con HH, estos mecanismos de activación de la síntesis de hepcidina en condiciones de sobrecarga férrica no funcionan y el sistema se desregula provocando una continua absorción de hierro intestinal, creándose una sobrecarga de hierro en el organismo que daña los diferentes tejidos, particularmente el hígado (Sanchez and Miñana, 2005). El exceso de hierro puede tener un origen genético, pero también puede ser un trastorno adquirido causado por otras enfermeda-

des como la talasemia o la anemia crónica, el tratamiento de las cuales precisa de transfusiones de sangre periódicas y de ahí viene la sobrecarga de hierro. En ocasiones también ocurre en personas con antecedentes de alcoholismo crónico y otras afecciones.

## TIPOS DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (HH)

### 1. Hemocromatosis Hereditaria tipo 1 (HH tipo 1) (OMIM#235200; ORPHA139498)

#### *Clínica de la HH tipo 1*

La hemocromatosis fue descubierta por Armand Trousseau en 1865, quien describió un síndrome clínico representado por diabetes mellitus (DM), hiperpigmentación cutánea y cirrosis hepática. Posteriormente, en 1871, Charles Emile Troisier acuñó el término diabetes bronceada. Fue en 1889 cuando con Recklinghausen usó el término hemocromatosis tras descubrir que el síndrome se debía a una acumulación de hierro en el hígado. La edad de aparición de las primeras manifestaciones clínicas oscila entre los 30 y 50 años (Brissot et al., 2011a). Sin embargo, las alteraciones bioquímicas de los parámetros del metabolismo del hierro característicos de la enfermedad (aumento de hierro sérico, pero sobre todo de saturación de transferrina y ferritina séricas) pueden detectarse sobre los 20 años de edad. La hemocromatosis hereditaria puede dar lugar a otros síntomas como fatiga crónica, artropatía de las articulaciones, osteoporosis, hipogonadismo hipogonadotrópico por afectación de glándulas endocrinas, impotencia e insuficiencia cardíaca. Además, la cirrosis hepática puede progresar a carcinoma hepatocelular primario si la enfermedad no se trata a tiempo. No obstante, actualmente son raros los casos con afectación clínica completa, resultando en afectación preferente en algunos de los órganos o sistemas indicados. Los hombres resultan clínicamente más afectados que las mujeres y además la afectación clínica aparece antes (Pietrangelo, 2010). Además, es particularmente común en personas de raza blanca originarias de Europa occidental.

Tabla 1. Tipos de hemocromatosis hereditaria (HH).

Hemocromatosis Hereditaria						
	HH tipo 1	HH tipo 2a	HH tipo 2b	HH tipo 3	HH tipo 4	HH debida a BMP6
Gen	<i>HFE</i>	<i>HFE2</i>	<i>HAMP</i>	<i>TFR2</i>	<i>SLC40A1</i>	<i>BMP6</i>
Localización	6p22.2	1q21.1	19q13.12	7q22.1	2q32.2	6p24.3
Proteína	HFE	Hemojuvelina	Hepcidina	TFR2	Ferroportina	BMP6
Herencia	AR	AR	AR	AR	AD	AD
Edad de presentación	Adulto	<20 años	<20 años	Infancia-Adulto	Adulto	Adulto
Sobrecarga férrica hepática	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Daño otros órganos	Páncreas, hipófisis, articulaciones, corazón	Hipófisis, corazón	Hipófisis, corazón	Páncreas, hipófisis, articulaciones, corazón	Páncreas, hipófisis, articulaciones, corazón	Páncreas, articulaciones
Hierro sérico	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado
Saturación transferrina	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Normal (4A) / Elevada (4B)	Elevada / Normal
Hepcidina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Normal / Ligera-mente alta
Ferritina	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
Tratamiento	Flebotomías	Flebotomías	Flebotomías	Flebotomías	Flebotomías, quelación hierro	Flebotomías

AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante

### Genética de la HH tipo 1

La hemocromatosis hereditaria tipo 1 es la forma más frecuente de HH y es debida a mutaciones en el gen *HFE* que se encuentra en el cromosoma 6p22.2 (Feder et al., 1996). Presenta una herencia autosómica recesiva. La principal mutación causal se debe a una sustitución nucleotídica NM\_000410.3:c.845G>A que causa un cambio de aminoácido de cisteína a tirosina, NP\_000401.1:p.Cys282Tyr. Se trata de una mutación de pérdida de función que impide que la proteína HFE llegue a la membrana y ejerza su función reguladora de la absorción de hierro. La mutación C282Y en homocigosis predispone a padecer la enfermedad, sin embargo esta mutación presenta una penetrancia incompleta (Porto et al., 2015), por lo que no todas las personas con este genotipo desarrollan la enfermedad. La mutación C282Y se encuentra sobre todo en la población caucásica, con una prevalencia de homocigotos (potencialmente afectados) que oscila entre 1/200 y 1/1000 de la pobla-

ción general pero, debido a su baja penetrancia y expresión fenotípica variable las formas graves de la enfermedad son relativamente poco frecuentes. La frecuencia alélica de portadores heterocigotos en la población general en España para la mutación C282Y del gen *HFE* es de 0.045 (Sanchez et al., 2003, Altes et al., 2004), mientras que en países del norte de Europa oscila entre el 6% y el 10% (Campos Franco et al., 2002). Así pues, existe un gradiente descendente del norte al sur de Europa (Merryweather-Clarke et al., 1997) que está directamente relacionado con los movimientos de poblaciones (Baiget et al., 1998).

Hay otra variación en el gen *HFE* que consiste en un cambio de nucleótido NM\_000410.3:c.187C>G que causa un cambio a nivel de proteína NP\_000401.1:p.His63Asp. Existe cierta controversia respecto a esta variación ya que en un principio se asoció a Hemocromatosis Hereditaria tipo 1 en estado heterocigoto compuesto junto con la mutación C282Y del gen *HFE* (Feder et al., 1996). No obstante,

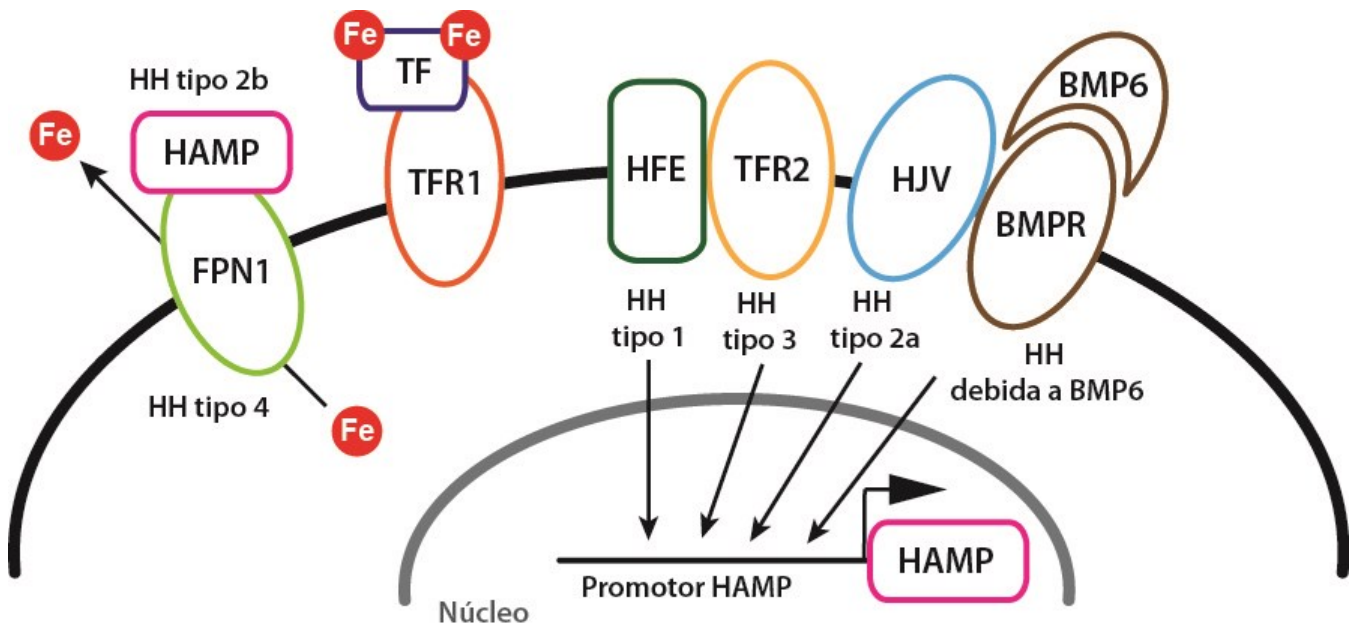


Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de acción y las proteínas involucradas en la Hemocromatosis Hereditaria. HFE se desacopla de TFR1 cuando hay niveles elevados de transferrina saturada con hierro (TF-FeIII) para interactuar con TFR2 y enviar una señal de activación de la transcripción del gen HAMP que codifica para la hepcidina. El complejo TFR2-HFE también interactúa con HJV, el co-receptor de BMP para señalar y activar la transcripción de la hepcidina. La hepcidina producida y secretada por los hepatocitos interactúa con el exportador de hierro ferroportina (FPN) produciendo su internalización y degradación. En las hemocromatosis 1, 2 y 3 la vía de señalización a producción de hepcidina se ve afectada y su expresión está muy reducida, lo que conduce a una sobre absorción de hierro de la dieta. FPN: ferroportina; TFR1: receptor de transferrina 1; TFR2: receptor de transferrina 2; HAMP: hepcidina; HJV: hemojuvelina; BMP6: bone morphogenic protein-6; TF: transferrina; Fe: hierro. Fuente: modificado de Dra. Mayka Sanchez.

es importante remarcar que la variación His63Asp en estado homocigoto o heterocigoto simple no causa Hemocromatosis Hereditaria. Actualmente se considera que en los heterocigotos combinados C282Y/H63D que presentan sobrecarga tisular de hierro existen probablemente otros factores (genéticos y no genéticos) causales asociados al desarrollo de la clínica (2010).

La variación His63Asp presenta una incidencia poblacional muy elevada en España, llegando a representar en estado heterocigoto el 31% de los donantes de sangre en España (Sanchez et al., 2003).

Aparte de la mutación C282Y se han descrito otras mutaciones puntuales mucho más raras e infrecuentes del gen *HFE*, que sólo se detectan si se secuencian el gen completo.

### Fisiopatología de la HH tipo 1

La HFE es una proteína de membrana y está implicada en el mecanismo sensor de niveles circulantes de transferrina saturada con hierro y en la transmisión de la señal formando parte de un mecanismo de *feedback* en las células (Figura 2). Los receptores

TFR1 y TFR2 compiten para unirse a la HFE que, a su vez, compete con la transferrina unida a dos átomos de hierro (holotransferrina) para unirse al receptor TFR1 (Goswami and Andrews, 2006). Así pues, cuando los niveles celulares de hierro son bajos la HFE interactúa directamente con el receptor TFR1, mientras que cuando los niveles de hierro aumentan, esto causa una disociación del receptor TFR1 y la HFE, de modo que ésta se une al receptor TFR2. Esta unión activa una vía de señalización que culmina con un aumento en la síntesis de hepcidina (Schmidt et al., 2008, Gao et al., 2009, Fleming, 2009). En cambio, mutaciones en *HFE* o *TFR2* afectan a la producción de hepcidina, lo que conduce a una sobre absorción de hierro de la dieta.

### 2. Hemocromatosis Hereditaria tipo 2 (HH tipo 2) (OMIM#602390; OMIM#613313; ORPHA79230)

#### Clínica de la HH tipo 2

La HH tipo 2 o hemocromatosis juvenil es la forma más temprana y grave de la hemocromatosis hereditaria, aunque es muy infrecuente. Los síntomas clíni-



cos suelen aparecer antes de los 25 años de edad y presenta una herencia autosómica recesiva.

Con respecto al cuadro clínico clásico descrito en la forma asociada a *HFE* destacan la precocidad en la aparición de los síntomas, el predominio al diagnóstico de hipogonadismo y síntomas cardíacos frente a la enfermedad hepática y la mayor gravedad de los síntomas, siendo frecuente la muerte por insuficiencia cardíaca antes de los cuarenta años.

### **Genética de la HH tipo 2**

La HH tipo 2 se debe a mutaciones en dos genes:

- *Hemocromatosis Hereditaria tipo 2a*

El gen *HFE2* se localiza en el cromosoma 1q21.1 y codifica para la proteína hemojuvelina, de 426 aminoácidos, de la que se han descrito varias isoformas (Papanikolaou et al., 2004). La proteína se expresa fundamentalmente en el hígado, corazón y músculo esquelético, de forma similar a la hepcidina. Se han descrito más de treinta mutaciones (Santos et al., 2012) del gen en 59 familias en todo el mundo, siendo la más frecuente la NP\_998818.1:p.Gly320Val, que está presente en la mitad de los casos (Pietrangelo, 2010).

- *Hemocromatosis Hereditaria tipo 2b*

El gen *HAMP* se encuentra en el cromosoma 19q13.12, está formado por 3 exones y codifica para un péptido de 84 aminoácidos (Roetto et al., 2003). El péptido activo tiene 25 aminoácidos y se expresa de forma predominante en el hígado, aunque también, en menor medida, en corazón, cerebro y pulmón. Hasta ahora se han descrito menos de 10 mutaciones en el gen *HAMP* (Santos et al., 2012), que producen un cuadro de hemocromatosis juvenil indistinguible del producido por el gen *HFE2*. Las mutaciones en *HAMP* son más infrecuentes que las mutaciones en el gen *HFE2*.

### **Fisiopatología de la HH tipo 2**

La hemojuvelina modula la expresión de la hepcidina, ya que en los pacientes con hemocromatosis juvenil que presentan mutaciones en *HFE2*, se encuentran niveles bajos de hepcidina pese a la sobrecarga férrica. Esta función moduladora la lleva a cabo actuando como co-receptor de proteínas de la familia BMP (*bone morphogenetic protein*), especialmente de

BMP6, en la vía BMP/SMAD (Andriopoulos et al., 2009) (Figura 2). La actividad reguladora de la transcripción de hepcidina por parte de hemojuvelina parece esencial, dada la rapidez con la que se produce la sobrecarga férrica en los pacientes con mutaciones en estos genes.

### **3. Hemocromatosis Hereditaria tipo 3 (HH tipo 3) (OMIM#604250, ORPHA225123)**

#### **Clínica de la HH tipo 3**

La clínica es similar a la HH tipo 1 aunque la afectación suele ser más severa y a edades más tempranas, con predominio hepático de los depósitos de hierro (Seckington and Powell, 1993). La HH tipo 3 es menos frecuente que la HH tipo 1, presenta también una herencia autosómica recesiva y se caracteriza por la elevación de los niveles de ferritina sérica (hiperferritinemia), saturación de transferrina y hierro sérico, generando una sobrecarga severa de hierro en varios tejidos, especialmente en el hígado, al igual que pasa en la HH tipo 1 (Brissot et al., 2011b).

En la literatura se han descrito 44 familias con 65 pacientes afectados de HH tipo 3, estos casos son principalmente de poblaciones caucásicas, aunque también se ha descrito su aparición en población asiática (Joshi et al., 2015). La HH tipo 3 afecta a adultos de mediana edad, pero también se han descrito casos pediátricos y casos en adolescentes y adultos jóvenes (<30 años).

#### **Genética de la HH tipo 3**

La hemocromatosis tipo 3 se debe a mutaciones en el gen del receptor 2 de la transferrina (*TFR2*), localizado en el cromosoma 7q22.1 (Camaschella et al., 2000).

#### **Fisiopatología de la HH tipo 3**

Estas mutaciones provocan un exceso de hierro debido a una mayor absorción intestinal y una liberación de hierro desde el bazo producida por la baja expresión de la hepcidina, produciendo el depósito de hierro, fundamentalmente en el hígado, y daño tisular (Ganz, 2003).

#### 4. Hemocromatosis Hereditaria tipo 4 (HH tipo 4) (OMIM#606069, ORPHA139491)

##### *Clínica de la HH tipo 4*

La hemocromatosis de tipo 4, también llamada enfermedad de la ferroportina, es una forma de HH rara pero más común que la HH tipo 2 y 3 (Detivaud et al., 2013). A diferencia de las anteriores formas de HH que son autosómicas recesivas, la HH tipo 4 tiene un patrón de herencia autosómico dominante. En la HH tipo 4 existe una temprana acumulación de hierro en las células del sistema reticuloendotelial y un marcado incremento de la ferritina sérica antes del aumento en la saturación de transferrina. Además, estos pacientes frecuentemente no toleran la terapia por flebotomía ya que desarrollan anemia. Presenta heterogeneidad fenotípica con dos subtipos:

##### *HH tipo 4a*

La forma HH tipo 4a es el tipo más habitual y es generalmente asintomática, sin afectación tisular y sin otras complicaciones. Los pacientes con este fenotipo presentan una ferritina elevada con saturación de transferrina normal o baja, y acumulación de hierro en las células de Kupffer del hígado o bazo. La resonancia magnética muestra un exceso férrico principalmente en el bazo y, en menor grado, en el hígado. Con la edad, puede observarse un acúmulo de hierro en hígado que puede conducir a fibrosis.

Se debe excluir en la forma 4A otras formas de hiperferritinemia con un bajo índice de saturación de transferrina, incluyéndose: inflamación, síndrome metabólico, aceruloplasminemia y síndrome de hiperferritinemia con cataratas (debido a mutaciones en el gen *FTL* y con herencia autosómica dominante también).

##### *HH tipo 4b*

La forma 4B es la más rara y se parece a la HH tipo 1, aunque puede afectar a niños. Estos pacientes presentan una ferritina elevada con un índice de saturación de la transferrina elevado, asociado con la acumulación de hierro en hígado, principalmente en los hepatocitos. Al igual que en las otras HH, la forma 4B tiene un buen pronóstico si los pacientes reciben tratamiento precoz, antes del desarrollo de las compli-

caciones viscerales.

Se debe excluir en la forma 4B las HH tipo 1, 3 y la HH tipo 2 puesto que también se pueda dar en niños. También debe excluirse hemocromatosis secundarias transfusionales, hepatopatías víricas o enólicas y anemias con sobrecarga de hierro.

##### *Genética de la HH tipo 4*

La HH tipo 4A y 4B es debida a mutaciones en el gen *SLC40A1*, localizado en el cromosoma 2q32.2 (Njajou et al., 2001). Su herencia es autosómica dominante a diferencia de las HH tipo 1, 2 y 3 que son autosómicas recesivas. Se han descrito unos 200 casos en la literatura con diversos orígenes étnicos.

Debido a que la herencia es autosómica dominante (50% de riesgo de heredar la mutación) esto permite la sospecha de esta entidad si se da hiperferritinemia en varios miembros de la familia (padres y hermanos). El test genético en sangre permite establecer el diagnóstico sin necesidad de recurrir a métodos invasivos (biopsia hepática).

##### *Fisiopatología de la HH tipo 4*

El tipo de mutación y su repercusión a nivel de funcionalidad de la proteína explican la existencia de los dos fenotipos (4a y 4b) (Detivaud et al., 2013). En la HH tipo 4a las mutaciones impiden que la ferroportina pueda exportar el hierro correctamente (mutaciones de pérdida de función) y éste se acumula especialmente en los macrófagos. En la HH tipo 4b las mutaciones hacen que la ferroportina se vuelva resistente a su degradación por la hepcidina (mutación de ganancia de función) y la proteína continua exportando hierro lo que resulta en la hiperabsorción de hierro en la dieta surgiendo un fenotipo similar a las HH tipo 1, 2 y 3 (Figura 2).

#### 5. Hemocromatosis Hereditaria dominante debida a mutaciones en el gen *BMP6*

Recientemente se ha descrito que mutaciones en el gen *BMP6* son también responsables de una nueva forma de HH (Daher et al., 2015). Esta enfermedad no tiene entrada aún en OMIM ni en ORPHANET.

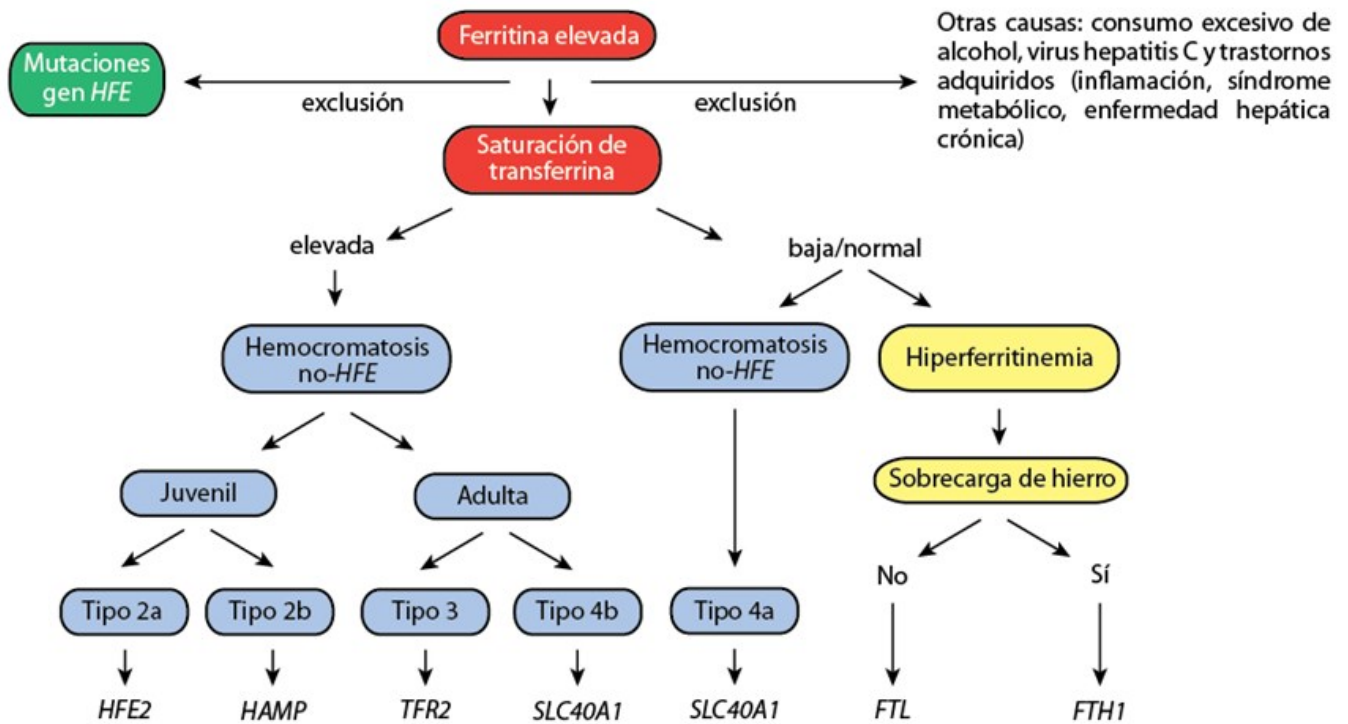


Figura 3: Algoritmo diagnóstico del estudio bioquímico y molecular a seguir para la hemocromatosis hereditaria. Fuente: modificado de Dra. Mayka Sanchez.

### ***Clinica de la HH dominante debida a mutaciones en el gen BMP6***

Los pacientes descritos presentan sobrecarga de hierro hepática, con ferritinas elevadas y niveles de saturación de transferrina normales o elevados. La clínica de estos pacientes es similar a una HH tipo 4 y algunos presentan factores concomitantes como sobrepeso y alcoholismo que sin duda influyen en la severidad de su clínica. Hasta la fecha se han descrito 8 pacientes.

### ***Genética de la HH dominante debida a mutaciones en el gen BMP6***

Esta HH es debida a mutaciones en el gen *BMP6*, localizado en el cromosoma 6p24.3 (Daher et al., 2015). Su herencia es autosómica dominante como en la tipo 4 y diferencia de las HH tipo 1, 2 y 3 que son autosómicas recesivas. Las mutaciones descritas son mutaciones missense en aminoácidos conservados y localizados en la parte del dominio propeptídico de la proteína.

### ***Fisiopatología de la HH dominante debida a mutaciones en el gen BMP6***

La expresión del gen *BMP6* se modula por los niveles de hierro, activándose en condiciones de sobrecarga

de hierro. La proteína BMP6 un ligando de los BMPR, que activa a través de su unión al complejo BMPR-HJV la síntesis de la hepcidina en condiciones de sobrecarga de hierro (Figura 2).

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de las HH se realiza mediante análisis bioquímicos que determinan:

- Índice de saturación de la transferrina: los pacientes presentan valores superiores al 50%.
- Ferritina sérica: la concentración circulante de ferritina refleja los niveles de los depósitos de hierro. Los pacientes con hemocromatosis suelen presentar unos valores de ferritina muy por encima de los valores de referencia (Altes et al., 2014).

Los pacientes también suelen presentar un aumento en los niveles de las transaminasas que indican un posible daño hepático. Además, se puede realizar una biopsia hepática para evaluar la concentración de hierro en el hígado y/o presencia de cirrosis, aunque actualmente se emplea mayormente la imagen



por resonancia magnética (RM) ya que se trata de una técnica no invasiva.

La confirmación del diagnóstico se realiza a través de estudios genéticos donde se analiza la presencia de mutaciones patogénicas en los genes mencionados. Dada la elevada prevalencia de la mutación Cys282Tyr en pacientes con hemocromatosis, primero habría que secuenciar el gen *HFE*. En caso de no encontrar mutaciones, se analizarían el resto de genes descritos causantes de hemocromatosis no asociadas al gen *HFE* (*HFE2*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1* y *BMP6*) siguiendo el algoritmo diagnóstico (Figura 3). Actualmente, existen paneles de genes de secuenciación masiva para hemocromatosis que hacen el estudio mutacional más coste/eficiente. Tras el diagnóstico molecular del paciente, debería realizarse un estudio genético de los familiares y tratar a aquellos afectos que aún no hayan desarrollado la sintomatología.

## TRATAMIENTO

Generalmente, el principal tratamiento para los pacientes de HH consiste en flebotomías terapéuticas que eliminan el exceso de hierro del organismo (2010, Oliva et al., 2000). Este tratamiento es efectivo, económico y no suele dar lugar a efectos secundarios. Además, desde el año 2015 y gracias a la insistencia de la Asociación Española de Hemocromatosis (<http://www.hemocromatosis.es/>), se aprobó en el Parlamento Catalán una modificación del Real Decreto que regula la donación de sangre en España, que debe ser ratificada a nivel nacional, con la finalidad que la sangre de las personas con hemocromatosis pueda aprovecharse para transfusiones, ya que por ahora es desechada. Los pacientes también pueden tratarse mediante eritroaféresis, que consiste en la extracción selectiva de glóbulos rojos (eritrocitos). Ésta técnica extrae más del doble de glóbulos rojos y hierro que una flebotomía convencional, sin embargo es más laboriosa y más cara (Parra Salinas et al., 2014). En los pacientes que no toleran bien las flebotomías y anemizan fácilmente (pacientes con talasemias, anemias refractarias severas o HH tipo 4a) se pueden emplear flebotomías controladas, más espaciadas en el tiempo y de menor volumen (300 ml) y/o quelantes de hierro. Así pues, un buen diagnóstico

molecular permitiría una mejora en el manejo terapéutico ya que se podría aplicar un tratamiento más adecuado a cada paciente.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado mediante los proyectos de investigación DAF2015-70412-R de la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación (MINECO), DJCLS R14/04 del Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, SGR225 (GRE) de la Generalitat de Catalunya, y el apoyo económico de la Fundación Internacional Josep Carreras y de Obra Social "La Caixa" a M.S. A.B. está financiada por la Asociación de Pacientes APU y ADISCON.

## BIBLIOGRAFÍA

2010. *EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis*. J Hepatol, 53, 3-22
- Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. J Biol Chem. 2000 Jun 30;275(26):19906-12. doi: 10.1074/jbc.M000713200
- Altés A, et al. [Systematic approach to the diagnosis of hyperferritinemia]. Med Clin (Barc). 2014 May 6;142(9):412-7. doi:10.1016/j.medcli.2013.06.010. Review.
- Altés A, et al. Prevalence of the C282Y, H63D, and S65C mutations of the HFE gene in 1,146 newborns from a region of Northern Spain. Genet Test. 2004 Winter;8(4):407-10. doi:10.1089/gte.2004.8.407.
- Anderson GJ. Ironing out disease: inherited disorders of iron homeostasis. IUBMB Life. 2001 Jan;51(1):11-7. Review. Doi: 10.1080/15216540120450
- Andriopoulos B Jr, et al. *BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism*. Nat Genet. 2009 Apr;41(4):482-7. doi: 10.1038/ng.335.
- Baiget M, et al. Frequency of the HFE C282Y and H63D mutations in distinct ethnic groups living in Spain. J Med Genet. 1998. Aug;35(8):701. Doi: 10.1136/jmg.35.8.701

- Brissot P, et al. *Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment*. *Transfusion*. 2011 Jun;51(6):1331-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02997.x.
- Brissot P, et al. *Iron disorders of genetic origin: a changing world*. *Trends Mol Med*. 2011 Dec;17(12):707-13. doi:10.1016/j.molmed.2011.07.004.
- Camaschella C, et al. *The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22*. *Nat Genet*. 2000 May;25(1):14-5. doi:10.1038/75534
- Campos Franco J, et al. *[Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in alcoholic patients with finding of iron overload]*. *Rev Clin Esp*. 2002 Oct;202(10):534-9.
- Daher R, et al. *Heterozygous Mutations in BMP6 Propeptide Lead to Inappropriate Heparin Synthesis and Moderate Iron Overload in Humans*. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):672-683.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.049.
- Détivaud L, et al. *Ferroportin diseases: functional studies, a link between genetic and clinical phenotype*. *Hum Mutat*. 2013 Nov;34(11):1529-36. doi: 10.1002/humu.22396.
- Donovan A, et al. *Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter*. *Nature*. 2000 Feb 17;403(6771):776-81. doi:10.1038/35001596
- Feder JN, et al. *A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis*. *Nat Genet*. 1996 Aug;13(4):399-408. doi:10.1038/ngo896-399
- Fleming RE. *Iron sensing as a partnership: HFE and transferrin receptor 2*. *Cell Metab*. 2009 Mar;9(3):211-2. doi: 10.1016/j.cmet.2009.02.004.
- Ganz T. *Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation*. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):783-8. Doi: 10.1182/blood-2003-03-0672.
- Ganz T. *Hepcidin and iron regulation, 10 years later*. *Blood*. 2011 Apr 28;117(17):4425-33. doi: 10.1182/blood-2011-01-258467.
- Gao J, et al. *Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression*. *Cell Metab*. 2009 Mar;9(3):217-27. doi: 10.1016/j.cmet.2009.01.010.
- Goswami T, Andrews NC. *Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing*. *J Biol Chem*. 2006 Sep 29;281(39):28494-8. Doi: 10.1074/jbc.C600197200
- Jandl JH, et al. *Transfer of iron from serum iron-binding protein to human reticulocytes*. *J Clin Invest*. 1959 Jan 1;38(1, Part 1):161-85. Doi: 10.1172/JCI103786.
- Joshi R, et al. *Functional consequences of transferrin receptor-2 mutations causing hereditary hemochromatosis type 3*. *Mol Genet Genomic Med*. 2015 May;3(3):221-32. doi: 10.1002/mggg.136.
- Kawabata H, et al. *Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family*. *J Biol Chem*. 1999 Jul 23;274(30):20826-32. Doi: 10.1074/jbc.274.30.20826.
- MacKenzie EL, et al. *Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications*. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Jun;10(6):997-1030. doi: 10.1089/ars.2007.1893.
- McKie AT, et al. *An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron*. *Science*. 2001 Mar 2;291(5509):1755-9. Doi: 10.1126/science.1057206
- McKie AT, et al. *A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation*. *Mol Cell*. 2000 Feb;5(2):299-309. Doi: 10.1016/S1097-2765(00)80425-6
- Merryweather-Clarke AT, et al. *Global prevalence of putative haemochromatosis mutations*. *J Med Genet*. 1997 Apr;34(4):275-8. Doi: 10.1136/jmg.34.4.275
- Nemeth E, et al. *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization*. *Science*. 2004 Dec 17;306(5704):2090-3. Doi: 10.1126/science.1104742.

- Nicolas G, et al. *Hepcidin, a new iron regulatory peptide*. Blood Cells Mol Dis. 2002 Nov-Dec;29(3):327-35. Doi: 10.1006/bcmd.2002.0573
- Njajou OT, et al. *A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis*. Nat Genet. 2001 Jul;28(3):213-4. Doi: 10.1038/90038
- Oliva R, et al. [Clinical usefulness of the detection of mutations of the HFE gene in hemochromatosis]. Gastroenterol Hepatol. 2000 Nov;23(9):433-5.
- Osaki S, et al. *The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum*. J Biol Chem. 1966 Jun 25;241(12):2746-51.
- Papanikolaou G, et al. *Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis*. Nat Genet. 2004 Jan;36(1):77-82. Doi: 10.1038/ng1274.
- Parra Salinas I, et al. [Predictive factors of response to erythrocytapheresis in patients with biochemical iron overload with or without hereditary hemochromatosis type 1]. Med Clin (Barc). 2014 Mar 4;142(5):187-91. doi:10.1016/j.medcli.2013.05.043.
- Pietrangelo A. *Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Gastroenterology. 2010 Aug;139(2):393-408, 408.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.013.
- Porto G, et al. *EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH)*. Eur J Hum Genet. 2016 Apr;24(4):479-95. doi: 10.1038/ejhg.2015.128.
- Reeves PG, DeMars LC. *Copper deficiency reduces iron absorption and biological half-life in male rats*. J Nutr. 2004 Aug;134(8):1953-7.
- Roetto A, et al. *Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis*. Nat Genet. 2003 Jan;33(1):21-2. Doi: 10.1038/ng1053
- Sánchez M y Minana B. *Hemocromatosis Hereditaria: El hierro no siempre es bueno*. Investigación y ciencia. 2005. 354, 33-35.
- Sánchez M, et al. *Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors*. J Hepatol. 2003 Jun;38(6):745-50. Doi:10.1016/S0168-8278(03)00123-5
- Santos PC, et al. *Non-HFE hemochromatosis*. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(4):311-6. doi: 10.5581/1516-8484.20120079.
- Schmidt PJ, et al. *The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression*. Cell Metab. 2008 Mar;7(3):205-14. doi: 10.1016/j.cmet.2007.11.016.
- Seckington R, Powell L. *HFE-Associated Hereditary Hemochromatosis*. 2000 Apr 3 [updated 2015 Sep 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1440/>
- Shayeghi M, et al. *Identification of an intestinal heme transporter*. Cell. 2005 Sep 9;122(5):789-801. Doi: 10.1016/j.cell.2005.06.025
- Stohs SJ, Bagchi D. *Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions*. Free Radic Biol Med. 1995 Feb;18(2):321-36.
- Thackeray EW, et al. *Hepatic iron overload or cirrhosis may occur in acquired copper deficiency and is likely mediated by hypoceruloplasminemia*. J Clin Gastroenterol. 2011 Feb;45(2):153-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181dc25f7.
- Uzan G, et al. *Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human transferrin*. Biochem Biophys Res Commun. 1984 Feb 29;119(1):273-81.
- Vulpe CD, et al. *Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse*. Nat Genet. 1999 Feb;21(2):195-9. Doi: 10.1038/5979.
- Wang J, Pantopoulos K. *Regulation of cellular iron metabolism*. Biochem J. 2011 Mar 15;434(3):365-81. doi: 10.1042/BJ20101825.

Artículo recibido: 16 septiembre 2016

Artículo aceptado: 16 diciembre 2016

Artículo publicado online: 5 enero 2017

## ABSTRACT

Hemochromatosis comprises a group of pathologies caused by an excess of iron in the organism. This accumulation of iron can be hereditary, i.e., due to genetic causes, but also acquired or secondary, due to different factors like multiple blood transfusions, hepatic diseases, chronic alcoholism or other iron-related diseases. Symptoms of hemochromatosis are caused by a general increase of iron deposits which affects the different tissues of the organism. Liver is one of the most affected organs. Accumulation of iron in hepatocytes leads to cirrhosis, which in turn can lead to a hepatocarcinoma. In addition, patients usually develop diabetes, due to the increase of iron in pancreatic beta cells, heart damage and arthropathy.

Regarding the genetic cause of the disease, there are six different types of hereditary hemochromatosis: HH type 1, HH type 2a, HH type 2b, HH type 3, HH type 4, and dominant HH. Most of them are rare diseases which affect less than 1/1.000.000 individuals, but HH type 1 or classic hemochromatosis has a prevalence of 1/200 in western countries. HH type 1 is more frequent in Caucasian men older than 50 years. It is caused by mutations in the HFE gene, being the most frequent a substitution that results in a tyrosine to cysteine amino acid change in position 282 of the protein. Other subtypes, which represent approximately 20% of hemochromatosis, are caused by mutations in the following genes: *HFE2*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1*, and *BMP6*.

Diagnosis of hemochromatosis is based in the detection, by biochemical tests, of an increase in the transferrin saturation index and the levels of ferritin and iron in serum. Diagnosis is confirmed by genetic testing and detection of pathogenic mutations. Therapeutic phlebotomies to remove excess of iron are the main treatment for HH patients.