

# Hemocromatosis Hereditaria. Complicaciones Reumatológicas

Carlos Wolff F., M. Angela Carreño N.,  
Rodolfo Armas M., Aurelio Carvallo V.  
Depto. de Medicina Occidente,  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Servicio de Medicina, Unidades de  
Gastroenterología y Reumatología,  
Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

**Palabras claves:** Hemocromatosis, condrocalcinosis, metabolismo del hierro, mutaciones gen HFE.

## I. CONCEPTO DE HEMOCROMATOSIS

En condiciones fisiológicas, la cantidad total de hierro (Fe) en el organismo es dependiente de la absorción de este elemento y en ella intervienen mecanismos genéticamente regulados. En numerosas enfermedades, genéticas o adquiridas, se puede producir acumulación de este metal, lo que se conoce como hemosiderosis (Tabla 1). Se habla de Hemocromatosis cuando este exceso de Fe en el organismo se debe a una absorción intestinal desmedida a consecuencia de una alteración genética y se deposita anormalmente en los tejidos, alterándolos anatómicamente y funcionalmente. En general, en estos casos el contenido total de Fe en el organismo es superior a 5 g.

La Hemocromatosis se conoce desde fines del siglo XIX (1, 2) y se suponía que era una única entidad. En los últimos años se ha aprendido que, como se verá más adelante, hay al menos cuatro tipos de ella diferentes tanto clínica como genéticamente.

Esta es la enfermedad genética metabólica de adulto más frecuente en la población caucásica, especialmente de origen céltico. Uno de cada 20 a 25 individuos caucásicos es portador de una alteración genética asociada a ella (3), la que ocurre en una de cada 200.

No todos los individuos portadores del defecto genético, aun siendo homocigotos, expresan la enfermedad. Pueden influir en su expresión, entre otras causas, las pérdidas fisiológicas o patológicas de sangre, el aporte de Fe en la dieta, el consumo de alcohol, la presencia de infecciones crónicas por virus hepatotropos, ciertas anemias crónicas.

En el pasado, se consideraba característica de la enfermedad la multiplicidad de órganos afectados con manifestaciones clínicas. Actualmente, la mayoría de los pacientes diagnosticados son asintomáticos y detectados principalmente por alteraciones de laboratorio obtenidas de exámenes de rutina, identificación de las mutaciones del gen HFE en individuos investigados como parte de un chequeo familiar o provenientes de estudios de pesquisa prospectivos poblacionales (4).

La importancia de la acumulación de Fe radica en que ésta puede ser muy dañina. En efecto, muchos procesos celulares, como respuesta antitumoral, fagocitosis y otros, requieren formas reactivas del oxígeno o radicales libres, y éstos producen daño tisular y fibrogenesis cuando actúan desmedidamente, lo que ocurre cuando hay exceso de Fe. Además, el Fe puede ser carcinogénico y, de hecho, la Hemocromatosis es la enfermedad hepática crónica que más se asocia a hepatocarcinoma.

Para conocer mejor esta enfermedad es necesario revisar algunos aspectos del metabolismo del Fe.

## II. METABOLISMO DEL HIERRO

Dos tercios del Fe del organismo se encuentran como compuestos hemínicos (hemoproteínas), como la hemo-

globina, la mioglobina y en proteínas enzimáticas de localización intracelular, como citocromos, peroxidasas y catalasas. El otro tercio corresponde a depósito (ferritina y hemosiderina) almacenado en macrófagos del bazo, médula ósea e hígado. Este contenido es regulado por un mecanismo de retroalimentación negativa que sólo opera para el control de la velocidad de absorción intestinal. La excreción es un proceso sin control que depende principalmente de las pérdidas de este elemento, las que ocurren por descamación epitelial, pérdida de fanéreos, secreción, excreción y menstruación.

En los seres humanos, el Fe se transporta en el plasma sanguíneo unido a la apotransferrina, circulando alrededor de 4 mg en forma de transferrina diférrica. Esta se une a un receptor de la superficie celular (TfRs), el cual es internalizado mediante endocitosis. El organismo almacena el Fe como hemosiderina, que es un compuesto insoluble de hidróxido férrico, y ferritina, que es un complejo formado por un ion férrico y la apoferritina.

En la homeostasis del Fe participan, por una parte, la absorción por las células de la cripta duodenal y por los enterocitos en la vellosidad duodenal y, por otra, el contenido de Fe en los hepatocitos y en la células del sistema reticuloendotelial.

Previo a la absorción, los iones férricos son reducidos a ferrosos por acción de una reductasa férrica y de esa forma, transportado a través de la membrana apical por la proteína llamada transportador 1 de metales bivalentes (DMT-1). Luego son exportados por la superficie basolateral de la célula por la proteína ferroportina 1. Durante este proceso el ion ferroso es nuevamente transformado a férrico por acción de la ferroxidasa hefaestina.

Los niveles de DMT1 y de ferroportina determinan cuánto Fe se absorberá en el duodeno.

Una vez absorbido, el Fe es transportado en el torrente circulatorio unido a apotransferrina, transformándola en transferrina diférrica, la que puede unirse a su receptor de superficie celular basolateral (TfR-1) y ser capturada por las células de la cripta. En la membrana basolateral del enterocito, la proteína HFE modula la actividad del receptor de la transferrina en la superficie celular. La porción extracelular de la HFE debe unirse a la Beta 2 microglobulina ( $\beta_2M$ ) para modular la unión del receptor TfR-1 con la transferrina (6).

El interior de las vesículas de endocitosis es de carácter ácido, lo que hace que el ion ferroso se libere de la apotransferrina y sea transportado al citoplasma (Figura 1).

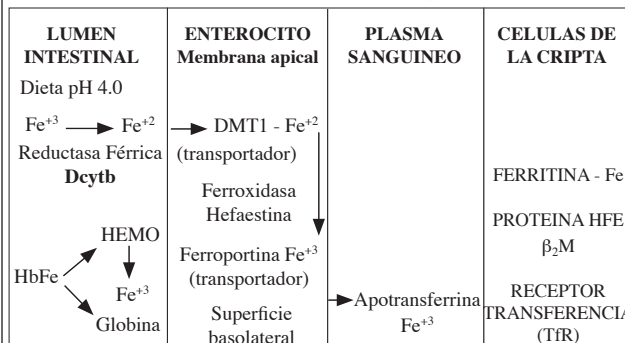
La HFE unida al receptor de la transferrina actúa como un mecanismo sensor que regula la cantidad de Fe intracelular según la cantidad de Fe corporal (5).

**TABLA 1**  
**CAUSAS DE SOBRECARGA DE Fe NO ASOCIADAS A HEMOCROMATOSIS**

Anemia sideroblástica y ciertas anemias hemolíticas
Talasemia mayor
Transfusiones sanguíneas frecuentes
Causas "médicas" (iatrogénicas) como administración de Fe-dextrano para el tratamiento de algunas anemias
Hepatopatías crónicas: alcohólica, asociada a virus C
Esteatohepatitis no alcohólica
Porfiria cutánea tarda
Aceruloplasminemia
Atransferremia congénita: rara anemia hipocrómica microcítica
Tirosinemia hereditaria
Síndrome cerebrohepatorrenal (síndrome de Zellweger)*
Hemodiálisis crónica de larga data
Sobrecarga dietaria
Sobrecarga parenteral
Cortocircuito portocava
Siderosis en algunas personas del Sub Sahara y afroamericanos

\*Síndrome de Zellweger o cerebrohepatorrenal caracterizado por una alteración en los peroxisomas hepáticos que impide la oxidación de los ácidos biliares, muriendo al poco tiempo de nacer.

**1. Modelo 1 de la Célula de la Cripta Intestinal**



**2. Modelo de la Hepcidina**

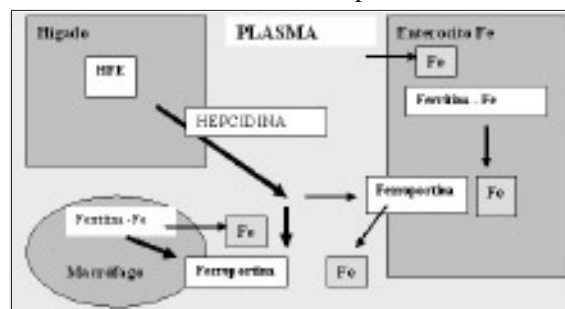


Figura 1. Modelos de absorción intestinal de hierro

### III. TIPOS DE HEMOCROMATOSIS

En base a las alteraciones clínicas y genéticas, según OMIN (Online Mendelian Inheritance in Man Database) data base, se han identificado 4 tipos de hemocromatosis hereditarias (6):

- Tipo 1 o enfermedad clásica debida a mutación del HFE;
- Tipo 2 o forma juvenil, en la que se distinguen el subtipo A, en que el defecto genético se localiza en la porción cromosómica 1q21, aunque no se ha identificado el gen implicado, y subtipo B, originada por mutación en el gen ubicado en la porción cromosómica 19q13.1 que codifica para la proteína Hfeidina;
- Tipo 3, clínicamente indistinguible de la Tipo 1, pero asociada a mutaciones en el gen que codifica para el receptor de transferrina (TfR-2) ubicado en porción cromosómica 7q22;
- Tipo 4, semejante también a la Tipo 1, pero con algunas diferencias que veremos más adelante y causada por mutaciones en el gen SLC40A1, ubicado en la fracción génica 2q32, que codifica la proteína transportadora ferroportina.

1. Hemocromatosis Tipo 1. Conocida también como Hemocromatosis Hereditaria (HH), que es un mal nombre, pues los otros tipos también son heredados. Es la variedad más frecuente y se debe a mutaciones en el gen HFE, ubicado en cromosoma 6p21,3 con transmisión autosómica recesiva.

A la proteína codificada por el gen HFE se le denominó en un principio HLA H por su analogía con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (7), pero en 1996 Feder (8) logró aislar este gen, identificando mutaciones que se asocian a la Hemocromatosis. En relación a este descubrimiento, se modificó sustancialmente tanto el concepto como el manejo clínico de la enfermedad y se le asignó al gen implicado la denominación de HFE, como hoy se le reconoce universalmente.

La proteína HFE se expresa normalmente en enterocitos del duodeno, pero también en macrófagos, en los cuales el Fe es esencial para montar una respuesta defensiva apropiada.

Dos mutaciones de tipo missense del gen HFE son responsables de la mayor parte de los casos de Hemocromatosis. Estas son la C282Y o Cys282Tyr (sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282) y la H63D o His63Asp (sustitución de histidina por aspartato en la posición 63). La proteína HFE anormal producto del gen alterado determina un aumento de la absorción intestinal de Fe, como también un aumento de la internalización

celular del complejo transferrina - Fe, lo que lleva a un aumento del Fe libre intracelular (no unido a hemoglobina), el cual es altamente tóxico, puesto que genera radicales libres, causando daño a las moléculas intracelulares (9).

La mutación C282Y altera la configuración de la proteína HFE, lo que, entre otros efectos, impide su necesaria unión con la proteína Beta 2-microglobulina (b2M) para interactuar con el receptor de transferrina de la superficie celular (TfR2), descontrolándose la absorción intestinal de Fe. Además, la proteína HFE alterada produce sobreexpresión de DMT-1 y ferroportina en los enterocitos, determinando un aumento de la absorción de Fe. Ya que sólo una parte de los portadores homocigotos de esta mutación expresan fenotípicamente la enfermedad, el diagnóstico genético es insuficiente para calificar a estas personas como portadores de Hemocromatosis; deben, además, presentar síntomas clínicos. No obstante, la condición homo para esta mutación es un importante factor de riesgo para tener Hemocromatosis.

La mutación H63D tiene una amplia distribución en todo el mundo, con mayor prevalencia en la población de origen vasco (10). Su presencia tiene significado clínico sólo cuando se acompaña de otras alteraciones genéticas u otras condiciones patológicas, como porfiria hepática, hepatitis viral, talasemia.

Los heterocigotos compuestos (C282Y/H63D) también representan un factor de riesgo para tener Hemocromatosis y, de hecho, representan el 3%-5% de los casos con esta enfermedad.

Las personas que son heterocigotas para las mutaciones señaladas, habitualmente son asintomáticas.

Es importante destacar que, aun cuando no haya expresión clínica de la Hemocromatosis, la presencia de las mutaciones H63D y C282Y, sea como homo o heterocigoto, se asocia a sobrecarga de Fe, que puede tener importancia en quienes padecen enfermedades como cardiopatías, hepatopatía crónica, artropatías, porfiria cutánea tarda, impotencia e infertilidad, haciendo que éstas sean más graves y de expresión más temprana (11). En los casos de hepatitis por virus C, la proteína HFE mutada puede influir en la progresión de la enfermedad y en la mala respuesta al tratamiento con interferón; por ello se ha recomendado la remoción de Fe en estos pacientes (12).

2. Hemocromatosis Juvenil tipo 2 subtipo A. De transmisión autosómica recesiva, se caracteriza por el depósito tisular de Fe antes de los 30 años de edad, afectando por igual a ambos sexos. Induce la aparición de miocardiopatía e hipogonadismo graves. No se ha identificado el gen implicado, pero se sabe que no es en el HFE; provisoriamente se le ha denominado HJV (6, 13).

3. Hemocromatosis juvenil tipo 2 subtipo B. Sería originada por mutación en el gen que codifica para la proteína Hecpídina o HAMP (Hecpídin antimicrobial peptide), la que fue descrita recién en el año 2000. Esta es una proteína de síntesis hepática con propiedades antimicrobianas cuyo exceso se asocia con anemia inflamatoria y el déficit, con sobrecarga de Fe (14). Se piensa que la Hecpídina puede ser el principal factor en el control de la absorción intestinal de Fe y su utilización posterior por los macrófagos; también parece tener un rol en otros tipos de Hemocromatosis, especialmente en tipo 1, modulando la expresión de otros genes (15).

Es interesante que se sepa de la existencia de adenomas hepáticos que secretan hepcidina (hepcidinomas), lo que origina anemia hipocroma de tipo inflamatoria refractaria al Fe (16). Asimismo, se ha propuesto que la hepcidina o sustancias que estimulan su producción podrían utilizarse en el tratamiento de las enfermedades asociadas a la sobrecarga de Fe, ya sean primarias o secundarias, y que sus antagonistas podrían ser utilizados en el tratamiento de las anemias inflamatorias resistentes al tratamiento con eritropoyetina (17, 18).

4. Hemocromatosis tipo 3. De transmisión autosómica recesiva. El gen Tfr2 codifica una proteína transmembrana, que se expresa predominantemente en el hígado y que facilitaría la captación celular del Fe unido a transferrina. La mutación C750G del gen Tfr2, que produce la sustitución de una tirosina por una señal de parada en la posición 250 (Y250X), codifica una proteína truncada. Las personas homocigotas para esta mutación desarrollan una variedad de Hemocromatosis indistinguible de la tipo 1 (6).

5. Hemocromatosis tipo 4. De transmisión autosómica dominante. La mutación A77D del gen SLC40A1 origina una enfermedad con características fenotípicas en algunos aspectos similares a la tipo 1, pero, además, le son características: anemia desde temprano en la vida a pesar de ferritina sérica aumentada y sobrecarga de Fe predominantemente en las células reticuloendoteliales (11). La mutación A77D produce pérdida de función de la ferroportina y alteración en el mecanismo de recirculación del Fe por los macrófagos del sistema retículoendotelial. La retención de Fe por los macrófagos produce una disminución de la disponibilidad del Fe para la transferrina circulante y para el sistema hematopoyético, lo que explicaría por qué en estos pacientes la saturación de transferrina (PST) es baja y los niveles séricos de ferritina altos. Para compensar la anemia que se produce, se activa el sistema de control por retroalimentación negativa que aumenta la absorción intestinal de Fe, produciendo una acumulación exagerada de éste en los diferentes parénquimas (11).

Las mutaciones de HFE y de otras proteínas que participan en la regulación de la homeostasis del Fe hasta ahora conocidas, permiten explicar el origen de la mayoría, pero no de todas las Hemocromatosis. Esto obliga a seguir estudiando otras mutaciones tanto del gen HFE como de otros genes implicados en el metabolismo del Fe.

### III. EPIDEMIOLOGIA

Como ya se dijo, ésta es la enfermedad genética metabólica de adulto más frecuente en la población caucásica, especialmente de origen céltico, afectando a una de cada 200 personas, y una de cada 20 a 25 es portadora de una alteración genética asociada a ella (10). Es, por ejemplo, cinco veces más frecuente que la fibrosis quística.

Afecta a los hombres con una frecuencia cinco veces mayor que a las mujeres. En los primeros produce síntomas entre los 30 y los 50 años y en las segundas, después de los 50 años. Algunas personas pueden presentar síntomas a partir de los 20 años de edad, correspondiendo, probablemente, a una variedad juvenil. El consumo exagerado de alcohol y el antecedente familiar de Hemocromatosis son factores de riesgo para esta enfermedad.

La prevalencia de mutaciones del gen HFE varía según la composición étnica de la población estudiada; así, por ejemplo, la prevalencia de homocigotos (C282Y/C282Y) en la población del estado de Utah, Estados Unidos, es de 1/300; en originarios de la Bretaña, de 1/400 y en escoceses, de 1/500. Un estudio en Suecia determinó una prevalencia de 0,5 % de sobrecarga de Fe (ferritina y % de saturación de la transferrina), lo cual significaría que el 12,8 % de la población es portador de genes HFE mutantes.

En un estudio nuestro en donantes voluntarios de sangre del Hospital San Juan de Dios, encontramos la mutación H63D en forma heterocigota en el 21,3%; en forma homocigota, en el 1,7%, y la mutación C282Y en forma heterocigota en el 2,4%. No pesquizamos casos homocigotos de la mutación C282Y ni heterocigotos compuestos (Tabla 2). En consecuencia, la frecuencia alélica de las mutaciones H63D y C282Y es de 12,35 % y de 1,2%, respectivamente, las cuales son significativamente menores que lo encontrado en población española, pero semejante a lo informado en estudios realizados en poblaciones mexicana y argentina. Las frecuencias alélicas obtenidas por nosotros son semejantes a las encontradas por otros autores chilenos, quienes postulan en base a sus datos que la prevalencia en la población general de personas portadoras homocigotas de la mutación C282Y es de 0,00016 (1/6.250 personas), lo que corresponde a un sexto de lo observado en España. Es posible que la población

araucana originaria, al igual que lo que parece que ocurre en otras poblaciones originarias americanas, carezca de las mutaciones C282Y y H63 (18).

**TABLA 2**  
**Frecuencia de genotipos del gen HFE en dadores voluntarios de sangre del Hospital San Juan de Dios**

Mutación	n	%	% Conjunto
H63D/wt	38/178	21,3	23,0
H63D/H63D	3/178	1,7	
C282Y/wt	2/82	2,4	2,4
C282Y/C282Y	0		
C282Y/ H63D	0	0	0

wt = alelo silvestre

#### IV. CUADRO CLINICO

Cuando se diagnostica Hemocromatosis por estudio de personas con niveles de ferremia elevados o por antecedentes familiares de la enfermedad, habitualmente (75% a 90%) se trata de personas asintomáticas. Rara vez la Hemocromatosis es sintomática antes de la edad media de la vida. El 80%-90% de los varones afectados tienen depósitos corporales totales de Fe superiores a 10 g antes de desarrollar síntomas. A pesar de la pérdida de sangre durante el embarazo y la menstruación, las mujeres pueden mostrar una expresión clínica fenotípica completa de la Hemocromatosis; por cierto que los síntomas aparecen con mayor frecuencia tras la menopausia.

A medida que transcurre el tiempo y aumenta la sobrecarga férrica, los pacientes con Hemocromatosis pasan por las siguientes etapas:

1. "Fase genética", con predisposición a la enfermedad, pero sin anormalidad bioquímica ni histológica ni manifestaciones clínicas.
2. "Fases de sobrecarga férrica asintomática", con acumulación de Fe (depósito férrico 2-5 g) y sin síntomas.
3. "Fases de sobrecarga férrica con síntomas precoces", con acumulación de Fe y síntomas como astenia, letargia, artralgia.
4. "Fases de sobrecarga férrica con lesión orgánica", en que destaca especialmente la cirrosis hepática.

En etapas avanzadas es posible observar la tríada clásica descrita desde sus primeras definiciones que contempla cirrosis hepática, hiperpigmentación cutánea y

diabetes. Síntomas menos frecuentes e inespecíficos son dolor abdominal, debilidad, letargia y pérdida de peso. El cuadro clínico puede incluir, además, manifestaciones dependientes de diversos órganos y sistemas, según el grado de daño producido por el depósito de Fe y a las cuales nos referiremos a continuación.

**Manifestaciones hepáticas.** El daño hepático se relaciona directamente con la edad y la acumulación de Fe que puede ocurrir a lo largo del tiempo.

La hepatomegalia, de predominio del lóbulo izquierdo, puede estar presente en los primeros estadios de la enfermedad aun en pacientes asintomáticos.

En las primeras fases no hay signos de disfunción hepática. Las pruebas de laboratorio son normales, excepto las de aminotransferasa, que se encuentran ligeramente alteradas.

A medida que progresa la enfermedad, aumenta la probabilidad de desarrollar cirrosis y complicarse con hipertensión portal. El carcinoma hepatocelular es una secuela tardía en aproximadamente un tercio de los pacientes que desarrollan cirrosis; esta complicación no ocurre si se trata la enfermedad en estadio precirrótico y, con ello, la esperanza de vida es la de la población general (13).

El estrés oxidativo puede estimular a las células estrelladas para aumentar la producción de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, lo que conduce a la instalación de cirrosis. El exceso de Fe puede dañar directamente al DNA hepático, lo que en presencia de cirrosis podría relacionarse con el riesgo aumentado de hepatocarcinoma.

**Manifestaciones pancreáticas.** En el páncreas se compromete la secreción de insulina, lo que lleva a la llamada diabetes bronceada, por el color oscuro que toma la piel. La diabetes ocurre en el 50% a 60% en las personas que tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad, atribuyéndose tanto a un trastorno en la secreción de insulina debido a depósito de Fe en células  $\beta$  del páncreas, como a resistencia a la insulina por daño hepatocelular.

Es interesante tener presente que concentraciones elevadas de ferritina y una baja relación de receptores de la transferrina estarían asociadas a una mayor incidencia de diabetes tipo 2 en mujeres sanas de mediana edad, independiente de otros factores de riesgo para diabetes (20).

**Manifestaciones cardíacas.** Estas son especialmente importantes por su frecuencia y gravedad y consisten en miocardiopatía, que puede ser causa de insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias (bradicardia, aplanamiento e inversión de onda T, taquicardia auricular o ventricular, extrasístoles, etc.). Típico de la Hemocromatosis es la miocardiopatía dilatada: caracterizada por aumento de volumen y de la masa ventricular con descenso de función

sistólica. El riesgo de muerte por miocardiopatía se ha estimado que es 300 veces mayor que en la población general. Los niveles elevados de Fe están asociados a riesgo de enfermedad coronaria; por su parte, la ferritinemia tiene un mayor valor predictivo de enfermedad coronaria que los niveles de LDL o la presión sistólica (21).

**Manifestaciones endocrinas.** El hipogonadismo es frecuente y se expresa en los hombres por pérdida de la libido, impotencia sexual y atrofia testicular. La causa se atribuye a un trastorno en la secreción de gonadotrofinas.

**Manifestaciones cutáneas.** Es frecuente observar hiperpigmentación grisácea de la piel en las zonas expuestas al sol y en genitales y cicatrices. También se pueden observar uñas aplanadas o cóncavas y disminución del vello corporal.

**Manifestaciones reumatológicas.** La artropatía asociada con Hemocromatosis, no bien conocida antes de 1964, es una manifestación clínica más común que la diabetes, el hipogonadismo o la miocardiopatía y puede ser la primera señal de una sobrecarga de Fe (22, 23). Ocurre en casi la mitad de los pacientes que no se tratan y puede llegar a afectar significativamente la calidad de vida. Obviamente se manifiesta con más frecuencia en las etapas tardías de la enfermedad.

Estas alteraciones se han descrito en membrana sinovial, cartílago y hueso (24).

1. En la membrana sinovial se deben a dos factores patológicos:

- a) cantidades anormales de gránulos de hemosiderina en las capas superficiales de los sinoviocitos, que la microscopía electrónica ha demostrado que están preferentemente en las células sinoviales tipo B (22, 25) y
- b) depósitos de cristales de pirofosfato de calcio.

2. A nivel del cartílago, en un 15% a 30% de los pacientes se pueden observar depósitos de cristales de pirofosfato de calcio, tanto como un fenómeno aislado como en asociación a un daño articular estructural. Es más frecuente en las rodillas, pudiendo verse también en la sínfisis pubiana, muñeca y disco intervertebral. En condrocitos intactos se han identificado también partículas de ferritina junto con cristales de pirofosfato (20).

3. En el hueso se observa un engrosamiento trabecular a nivel del platillo subcondral adyacente a la superficie del cartílago erosionado, asociado a infiltración celular y proliferación vascular del tejido conectivo. Es posible observar también lesiones quísticas.

Las manifestaciones clínicas aparecen, habitualmente, entre los 40 y 60 años de edad, siendo más frecuente en los hombres en una proporción de 4 es a 1 que en las muje-

res, lo que hace suponer que las mujeres se encuentran protegidas por la menstruación. Además, puede existir una historia familiar.

El compromiso articular es crónico y progresivo, de tendencia simétrica, aunque ocasionalmente unilateral. Las articulaciones que más frecuentemente se afectan son las pequeñas de la mano, en particular la segunda y tercera metacarpofalángicas. El compromiso de éstas es la presentación reumatológica más frecuente al momento del diagnóstico, siendo más afectada la mano dominante. Cuando se afectan las interfalángicas proximales puede semejar la mano de una artritis reumatoide. Con menos frecuencia, se pueden comprometer la muñeca y otras grandes articulaciones, como rodillas, caderas y hombros.

Es característica la presencia de una artropatía no inflamatoria, pero en ocasiones pueden ocurrir ataques de artritis aguda, probablemente relacionados con depósitos de cristales de pirofosfato de calcio; patología que, como se señaló, se asocia con frecuencia a la artropatía por Hemocromatosis. Estas crisis son particularmente frecuentes en las rodillas, pudiendo, en ocasiones, haber un compromiso simultáneo de varias articulaciones.

## V. DIAGNOSTICO Y EXAMENES COMPLEMENTARIOS

A pesar de la alta prevalencia de Hemocromatosis en la población caucásica, la mayoría de los casos no son diagnosticados. Probablemente esto se deba tanto al concepto erróneo de que ésta es una patología rara, como a lo inespecífico de sus síntomas.

Las pruebas diagnósticas de laboratorio se han basado en la valoración del Fe sérico, la capacidad de unión férrica, el porcentaje de saturación de transferrina y la concentración de ferritina. Sin embargo, estas pruebas son imperfectas.

La mayoría de los pacientes diagnosticados son pesquisados por hallazgos de alteraciones de laboratorio, identificación de las mutaciones del HFE en individuos investigados como parte de un estudio familiar o en pesquisas poblacionales.

La Hemocromatosis suele diagnosticarse en fases tardías de la enfermedad, cuando se han producido lesiones orgánicas significativas. Probablemente esto se deba a que los síntomas clínicos son insidiosos e inespecíficos, la intensidad de las alteraciones orgánicas son variables y el cuadro clínico completo evoluciona con lentitud.

Debe tenerse presente e investigarse la existencia de otros mecanismos no genéticos productores de sobrecarga de Fe, como los señalados en la Tabla 1.

La primera manifestación fenotípica de la Hemocromatosis es la sobrecarga de Fe, que se manifiesta por una elevación sostenida del porcentaje de saturación de la transferrina (PST = ferremia basal del paciente en ayunas dividida por la capacidad total de fijación de Fe –TIBC-, siglas por su denominación en inglés) y, posteriormente, de la ferritina plasmática. Estos trastornos preceden al depósito de Fe en los tejidos y, por lo tanto, a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El estudio bioquímico de metabolismo del Fe muestra, generalmente, elevación de la saturación de la transferrina, mayor de 45%, aumento de los niveles de ferritina sobre 1.000  $\mu\text{g/l}$  y aumento del Fe sérico sobre 36  $\mu\text{mol/l}$ .

La ferritina sérica es un parámetro inespecífico, ya que puede estar aumentada en enfermedades infecciosas, inflamatorias, hepáticas crónicas y malignas, pero en ellas los depósitos de Fe no están aumentados; por lo tanto, no es un buen método para la detección de Hemocromatosis si no se acompaña de la determinación de PST. Además, su elevación ocurre tardíamente y, por lo tanto, es un marcador menos sensible que el PST. No obstante, es útil en cuanto refleja el grado de depósito de Fe corporal y permite tomar algunas decisiones respecto al manejo del paciente; fundamentalmente la indicación de biopsia hepática y la necesidad de iniciar o mantener el tratamiento con flebotomías.

El PST se eleva muy pronto en el transcurso de la historia natural de la enfermedad, y está casi constantemente presente en los pacientes con Hemocromatosis. Su valor normal es de 30% y en estos pacientes habitualmente es sobre 45%, con una media de alrededor de 70%, siendo superior al 90% en la mayoría de los pacientes sintomáticos. La sensibilidad y la especificidad del PST para el diagnóstico de esta enfermedad son superiores al 90%,

con un valor predictivo positivo de alrededor del 85%. Un valor del 45% tiene una sensibilidad cercana al 100% y es el que se recomienda utilizar en la actualidad por la mayoría de los autores. Gracias a la incorporación de la prueba genética, se ha evidenciado que el PST es la mejor prueba diagnóstica inicial e incluso ha habido tendencia a disminuir el valor de corte para incrementar su sensibilidad, aun cuando se pierda especificidad. Hay consenso que sólo tiene valor diagnóstico cuando está alterada en los niveles señalados, al menos en dos determinaciones en muestras de sangre tomadas en ayunas (Tabla 3).

En los últimos años ha adquirido enorme importancia la detección, para fines diagnósticos, de la presencia o ausencia de las mutaciones C282Y y H63D. Esta se efectúa mediante amplificación en la cadena de la polimerasa (PCR), seguida por la detección del cambio de base en el ADN mediante digestión con enzimas de restricción y electroforesis en gel. La prueba, con una exactitud de más del 99%, distingue entre los genotipos homocigotos y heterocigotos. Este es un examen aún de alto costo en nuestro medio, por lo que se recomienda utilizarlo sólo cuando hay sospecha fundada de la enfermedad, esto es, antecedentes familiares, sobre todo de portadores de la mutación C282H, saturación de transferrina elevada (sobre 60%) o alta concentración de ferritina en suero (sobre 400  $\mu\text{g/l}$  en hombres y sobre 200  $\mu\text{g/l}$  en mujeres) y valores elevados de enzimas hepáticas en suero sin causa etiológica identificada. Cabe destacar el interés que tiene la identificación de mutaciones en el gen de la HFE en personas asintomáticas familiares de casos con la enfermedad, pues ello permite el tratamiento antes que aparezcan manifestaciones clínicas o complicaciones asociadas a la acumulación de Fe.

**TABLA 3**  
**PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA EVALUACION DE SOBRECARGA DE Fe**

PRUEBA	OBSERVACIONES	VALOR NORMAL		HEMOCROMATOSIS	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Fe sérico $\mu\text{mol/l}$	Hay variaciones circadianas y diarias	8,1 a 37,6	6,3 a 39,4	sobre 36	
PST (%)	Sobre 45 se considera de valor diagnóstico	30		Sobre 60	Sobre 50
IHH	Requiere biopsia hepática	1,1		1,9	
Ferritina sérica ( $\mu\text{g/l}$ )	Elevada en otras patologías	Menos de 300	Menos de 300	Sobre 1000	

PST = porcentaje de saturación de transferrina, IHH = índice de Fe hepático

El significado diagnóstico de las mutaciones genéticas es el siguiente.

– El genotipo C282Y/C282Y es altamente penetrante y la mayoría de las personas de esta condición acumulan Fe en el hígado en forma exagerada y desarrollan la enfermedad.

– El genotipo C282Y/H63D, o heterocigoto mixto, tiene, por el contrario, menor penetrancia, pero es potencialmente productor de la enfermedad; por esto, en los pacientes heterocigotos para C282Y se debe buscar la mutación H63D.

– Los genotipos homo y heterocigotos H63D muy excepcionalmente se asocian a la enfermedad.

De lo anterior se deduce que, aun cuando el análisis genético determine la existencia de las mutaciones señaladas, sea en forma homocigota o heterocigota, dado que ellas no siempre producen Hemocromatosis, debe siempre descartarse la presencia de otras hepatopatías que cursan con sobrecarga de Fe (Tabla 1). Por otra parte, hay que tener presente que estas mutaciones, también en forma homo o heterocigota, aun cuando no produzcan la enfermedad, pueden ser causa de acumulación de Fe y agravar una afección de otra naturaleza, como diabetes, hepatopatía por virus C o cardiopatías.

El estudio histopatológico también puede contribuir al diagnóstico, aunque la Hemocromatosis presenta un patrón anatomopatológico típico pero inespecífico. Este se caracteriza por aumento gradual del contenido de Fe de los hepatocitos desde la zona periportal a la centrolobulillar. La biopsia hepática es útil cuando se practica la tinción específica para Fe de Perls. Por esto, la biopsia hepática fue considerada hasta hace poco como el “patrón de oro” para el diagnóstico definitivo. Hoy ello no es así, dado que éste es un procedimiento invasivo y que se realiza habitualmente en forma tardía, cuando la enfermedad ya está avanzada. La prueba de ADN, en cambio, es simple, no invasiva y posibilita un diagnóstico temprano.

De efectuarse la biopsia hepática, ella debiera acompañarse de la cuantificación de la concentración tisular de Fe (en  $\mu\text{g/g}$  de peso seco) y el cálculo del índice de Fe hepático (IHH), que es el cociente entre la concentración hepática de Fe y la edad en años del paciente. En personas normales, el IHH es menor de 1,1, y en 85% a 90% de los casos con Hemocromatosis, mayor de 1,9. Un IHH superior a 1,9 y una concentración media de Fe hepático sobre 250  $\text{mmol/g}$ , se consideraba confirmatorio de diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, las pruebas genéticas han demostrado que un número significativo de pacientes homocigotos para C282Y tiene un IHH inferior a 1,9; por otra parte,

los pacientes con hepatopatías avanzadas y negativos para C282Y pueden tener un IHH superior a 1,9.

Otras indicaciones para realizar biopsia hepática son evaluar el grado de fibrosis o existencia de cirrosis y los estudios de secuenciación de los genes Tfr2 y SLC40A1 en muestras de tejido para el diagnóstico de las Hemocromatosis tipo 3 y 4, respectivamente.

En resumen, la estrategia recomendada en el diagnóstico individual se basa en establecer la sospecha inicial a partir de la elevación del PST y, enseguida, determinar la presencia de las mutaciones C282Y y H63D. En los homocigotos para estas mutaciones y en los heterocigotos mixtos, que además presentan síntomas clínicos claros, el diagnóstico se considera bastante seguro. En los pacientes no homocigotos se debe seguir el camino tradicional, esto es, realizar estudios de la función hepática, imagenológicos con ecotomografía y resonancia magnética nuclear y, finalmente, biopsia hepática para cuantificación de Fe y determinar el IHH.

## Exámenes complementarios para el estudio reumatológico

En esta enfermedad, el líquido sinovial es de buena viscosidad, de color amarillo pálido, y el recuento celular es no inflamatorio, con bajo número de leucocitos de predominio mononuclear. Cuando se asocian depósitos de cristales, de pirofosfato de calcio, el líquido es de tipo inflamatorio, con presencia de esos cristales, los que son especialmente visibles bajo luz polarizada (birrefringencia positiva).

En el estudio radiográfico se pueden encontrar osteoporosis, daño de la estructura articular, calcificación articular y otras alteraciones (24).

- 1) La osteoporosis, presente en un 25% a 60% de los casos, compromete tanto el esqueleto axial como apendicular y es más frecuente en los casos con hipogonadismo.
- 2) El daño de la estructura articular está presente en 24% a 50% de los pacientes, caracterizado por estrechamiento del espacio articular habitualmente simétrico, esclerosis subcondral, osteofitos y lesiones quísticas subcondrales.
- 3) Hay calcificación del cartílago articular en el 15% a 30% de los casos, es más frecuente en etapas más avanzadas de la enfermedad y comprometiéndolo muñecas, rodillas, sínfisis pubiana, disco intervertebral, hombros y caderas.
- 4) Otros hallazgos radiológicos que se ven en raras ocasiones son: osteonecrosis de cabeza humeral y femoral, periostitis, osteoporosis localizada de la muñeca, nódulos en la cresta ilíaca, calcificación de vainas tendíneas y oteoclerosis con degeneración vestibular.

En las Figuras 2 y 3 se pueden apreciar cambios característicos de Hemocromatosis publicados por Resnick (24).

Además, es característico encontrar el factor reumatológico negativo, velocidad de sedimentación normal o levemente aumentada y uricemia normal o disminuida.

**Figura 2.** Radiografía de articulaciones metacarpofalángicas en una evolución a cinco años. (*Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Resnick, Donald, M.D.)

**Figura 3.** Radiografía de ligamento triangular del carpo, que muestra calcificaciones intraarticulares. (*Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. Resnick, Donald, M.D.)

## VI. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la Hemocromatosis se dificulta en ciertos casos, porque los síntomas, signos y complicaciones son inespecíficos; así, por ejemplo, la asociación de cirrosis de cualquier etiología con diabetes es común, y también los pacientes con cirrosis alcohólica desarrollan impotencia con atrofia testicular e Hiperpigmentación cutánea.

Es muy importante dejar claramente establecido que, además de la hemocromatosis, hay numerosas otras causas de sobrecarga de Fe, como las señaladas en la Tabla 1, que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial en el área reumatológica se plantea principalmente con tres entidades.

a) Artrosis (osteoartritis): Dado el compromiso radiológico consistente en disminución del espacio articular,

esclerosis subcondral, presencia de osteofitos y lesiones quísticas subcondrales, el diagnóstico diferencial con artrosis se hace difícil. Lo característico en la Hemocromatosis es el compromiso principalmente de las articulaciones segunda y tercera metacarpofalángicas, las que se comprometen infrecuentemente en la artrosis. En la Hemocromatosis, además, es característico que la disminución del espacio articular sea simétrica, con menos osteofitosis y con lesiones quísticas subcondrales que, en ocasiones, pueden ser de gran tamaño.

- b) Condrocálcinosis primaria: La distribución de las alteraciones articulares en la Hemocromatosis puede ser similar a la de la condrocálcinosis primaria, excepto por su predilección por articulaciones metacarpofalángicas (2ª y 3ª), mayor frecuencia de compromiso de muñeca, lenta progresión de las alteraciones y presencia de osteofitos aguzados en articulaciones metacarpofalángicas. En Hemocromatosis se observa, además, un mayor compromiso de la sínfisis pubiana y calcificación más prominente del cartílago hialino. Existe una buena correlación entre la severidad de la artropatía y el grado de condrocálcinosis. El hallazgo de condrocálcinosis debería sugerir siempre la posibilidad de Hemocromatosis (23).
- c) Artritis reumatoide: El compromiso poliarticular agudo que se observa en la hemocromatosis asociada al depósito de cristales de pirofosfato de calcio, además del compromiso de las articulaciones segunda y tercera metacarpofalángicas, semeja la clínica de la artritis reumatoide, y es necesario realizar pruebas de laboratorio para su diferenciación.
- d) Lesiones traumáticas crónicas: Se han observado en trabajadores manuales compromisos en las articulaciones metacarpofalángicas semejantes a los observados en la hemocromatosis.

## VII. TRATAMIENTO

La morbilidad y la mortalidad son elevadas en la Hemocromatosis no tratada. La flebotomía es el método más sencillo para eliminar el exceso de Fe en los pacientes con Hemocromatosis, mejorando la supervivencia.

El tratamiento oportuno no sólo impide la acumulación de Fe corporal, sino que evita todas las complicaciones futuras de la enfermedad, como cirrosis y diabetes. Muchos síntomas son reversibles y es posible una supervivencia normal. La terapia después del diagnóstico tardío es menos eficaz y el pronóstico es malo, particularmente si la cirrosis está instalada. Por consiguiente, el diagnóstico temprano es esencial.

Se recomienda, en general, iniciar flebotomía con extracción de 1 U de sangre (200 a 250 mg de Fe) una

o dos veces por semana, según tolerancia, controlando el hematocrito antes de cada una. Este debe bajar no más de 10 puntos o 20% respecto del previo al inicio del tratamiento, lo que se logra con 10 a 12 flebotomías. Sin embargo, a veces puede demorar dos a tres años, dependiendo de la cuantía del Fe en depósito. El ideal es que los niveles logrados de ferritina al cabo de estas sangrías sean menores de 50 µg/ml o el PST menor a 50 %, o hasta que empiece a producirse anemia ferropénica. Una vez logrados estos parámetros se deja un tratamiento de mantención de 1 U de sangre cada dos a cuatro meses (27). Importa tener presente que las sangrías frecuentes producen rápida movilización de Fe, lo que puede ser causa de fallas cardíacas, especialmente por arritmias; por ello, el tratamiento inicial debe ser pausado.

En aquellos pacientes que presentan anemia, está indicado el tratamiento con un agente quelante como la desferroxamina.

Hay controversia acerca de si deben tratarse los casos portadores de mutaciones detectados en pesquisas poblacionales o de familiares de casos demostrados y que no presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad. En ellos parece razonable evaluar el beneficio del tratamiento a la luz de la información recogida sobre la cuantía del exceso de Fe acumulado, teniendo en consideración las molestias producidas por las múltiples flebotomías (21).

Los síntomas de la artropatía pueden ser difíciles de manejar, incluso con antiinflamatorios no esteroideos. Entre éstos deben evitarse los que tienen metabolización hepática. El uso de terapias físicas puede ser beneficioso.

En conclusión, la Hemocromatosis es la enfermedad genético-metabólica más frecuente en población caucásica. Creemos que en nuestro medio está subdiagnosticada, no obstante que su diagnóstico es sencillo. La afección cuenta con un tratamiento eficaz, de bajo costo, que logra revertir en gran medida la predisposición a hacer complicaciones y confiere a los pacientes una esperanza de vida semejante a la de la población general. Es de interés identificar a los portadores de las mutaciones que más frecuentemente originan la afección, para ofrecerles un tratamiento oportuno.

Las manifestaciones articulares de la enfermedad representan una oportunidad para pesquisarla, por la presencia de artropatía de aspecto degenerativo, especialmente de segunda y tercera articulación metacarpofalángica, y por su frecuente asociación con condrocalcinosis, particularmente cuando ellas están presentes en pacientes de sexo masculino.

#### Agradecimientos

*Este trabajo fue realizado parcialmente con fondos de la Fundación para Estudios Biomédicos Avanzados (FEBA). Proyecto 503.*

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Troisier M. Diabète sucre. Bull Soc Anat Paris. 1871; 44:231-5.
2. Von Recklinhausen FD. Uber Haemochromatose. Tegeblatt Versammlung Dtsche Naturforscher Arzte Heilgderberg 1889; 62:324-5.
3. Merryweatherclarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, et al. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. J Med Genet 1997; 34:275-8.
4. Harrison SA y Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: update 2003. J Hepatol 2003; 38:14-23.
5. Bacon B. Hemochromatosis: Diagnosis and management. Gastroenterology 2001; 120:718-25.
6. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – A new look at an old disease. N Engl J Med 2004; 350:2383-97.
7. Simon M, Le Mignos L, Fauchet R, Yaouanq J, David V, Edan G, Bourel M. A study of 609 HLA haplotypes marking for the hemochromatosis gene: 1) mapping of the gene near the HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and 2) hypothesis concerning the underlying cause of hemochromatosis-HLA association. Am J Hum Genet 1987; 41:89-105.
8. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, et al. A novel MHC class-1-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13:399-409.
9. Andrews NC y Levy JE. Iron is hot: an update on the pathophysiology of hemochromatosis. Blood 1998; 92:1845.
10. Merryweatherclarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, et al. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. J Med Genet 1997; 34:275-8.
11. Pietrangelo A. Hemochromatosis. Gut 2003; 52 (suppl II):ii23-ii30.
12. Pietrangelo A. Hemochromatosis gene modifies course of hepatitis C viral infection. Gastroenterology 2003; 124:1509-23.
13. McCarthy M y Wilkinson ML. Hepatology: Recent Advances. Brit Med J 1999; 318:1256-9.
14. Del Castillo Rueda A y De Portugal Alvarez J. Hecpidina, una nueva proteína en la homeostasis del Fe. An Med Interna (Madrid) 2003; 20:605-6.
15. Nicolas G, Kahn A, Vaulot S. L'Hepcidine chef d'orchestre de l'homeostasie du fer. Press Med 2003; 32:1395-6.
16. Bonford A. Genetics of Hemochromatosis. Lancet 2002; 360:1673-81.
17. Del Castillo Rueda A, López-Herce Cid JA, Portugal Alvarez J. Hemocromatosis Hereditaria. Diagnóstico Clínico. Manifestaciones precoces, procesos relacionados y formas atípicas. An Med Interna (Madrid) 2002; 19:163-5.
18. Nicolas G, Kahn A, Vaulot S. L'Hepcidine chef d'orchestre de l'homeostasie du fer. Press Med 2003; 32:1395-6.
19. Wohlk N, Zapata R, Acuña M, Reyes H. HFE Gene Mutations in Chile. Ann Int Med 2003; 139:708-9.
20. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. JAMA 2004; 291:711-7.
21. Seamark CJ y Hutchinson M. Should asymptomatic haemochromatosis be treated? B Med J 2000; 7245:1314-7.
22. Olsson KS. Hemochromatosis. En: Klippel JH, Dieppe PA (Eds.). Rheumatology. St. Louis, London. Mosby 1995; 8.26.1-4.
23. Gordon D. Storage and Deposition Diseases. En: Klippel JH (Ed.): Primer on the Rheumatic Diseases. 12th ed. Atlanta, Georgia. Arthritis Foundation 2001; 460-462.
24. Resnick D. Hemochromatosis and Wilson's Disease. En: Resnick D (Ed.): Diagnosis of Bone and Joint Disorders. 3th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1995; 1649-1660.
25. Arís H. Hemocromatosis. En: Arís H, Valenzuela F (Eds.): Reumatología. 1ª ed. Santiago de Chile. Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico 1995; 482-483.
26. Reginato A. Cristales de Pirofosfato de Calcio. En: Reginato A (Ed.): Manual para el estudio del líquido sinovial, bursal e identificación de cristales. Barcelona, España. Lab. Menarini 1993; 55-61.
27. Tavill AS. Diagnosis and management of Hemochromatosis Practice Guidelines. American Association for the study of liver diseases. October 2002.