



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific Committee

Normas para los
autores Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Ángela Benjumea MD¹, Juan Manuel Murillo MD.²

¹Universidad de Caldas. ²Hospital Departamental Santa Sofía de Caldas
Manizales. Caldas. Colombia.

Email: [ambSCO4 @ gmail.com](mailto:ambSCO4@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;3:27-41.

[Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD.](#) Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

[Comentario de la revisora Dra. Beatriz Cuevas Ruiz, MD. PhD.](#) Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España.

RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética común, con una prevalencia de 1/300 y frecuencia de 1/8 en los caucásicos, teniendo importancia para la supervivencia un diagnóstico y manejo temprano.

El diagnóstico no es fácil debido a su variada penetrancia clínica, el diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica por la persistencia en la elevación de transaminasas, el elevado perfil férrico y el hallazgo de la mutación C282Y. Es importante el diagnóstico y tratamiento precoz mejorar significativamente el pronóstico vital y la calidad de vida.

Presentamos una revisión de la literatura, con un caso representativo.

PALABRAS CLAVE: Palabras clave: hemocromatosis, diagnóstico.

ABSTRACT: Hereditary hemochromatosis is the most common genetic disease, since it has a prevalence of 1/300 and frequency of 1/8 in Caucasians, bearing in mind the importance for survival of a early diagnosis and management.

The diagnosis is not easy, due to its varied clinical penetrance, the diagnosis is based on a high clinical suspicion due to the persistence in the elevation of transaminases, the high iron profile and the finding of the C282Y mutation. Early diagnosis and treatment is

important to significantly improve vital prognosis and quality of life.

We present a review of the literature, with a representative case.

KEY WORDS: hemochromatosis, diagnosis

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis hereditaria se define como un trastorno hereditario de sobrecarga de hierro por una absorción excesiva del mismo, debido a deficiencia de hepcidina, hormona peptídica hepática que posee un rol central en el metabolismo del hierro en humanos y otros mamíferos^{1,2}. Sus complicaciones incluyen cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, así como manifestaciones extra hepáticas de amplio espectro tales como la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, artritis, hipogonadismo y osteoporosis³.

La hemocromatosis hereditaria es el trastorno genético identificado más común en los caucásicos. Aunque su distribución geográfica es mundial, se observa con mayor frecuencia en poblaciones de origen del norte de Europa, en particular de ascendencia nórdica o celta, en las que se presenta con una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 300/400 individuos, siendo alta su prevalencia en escandinavos e irlandeses, y baja en descendientes africanos⁴⁻⁶

En el periodo de 1970-1980 se reconoció su carácter autosómico recesivo ligado a la porción 6q22.1 del brazo corto del cromosoma 6 y en 1996 se identificó que el gen de la hemocromatosis hereditaria tenía asociación con algunos antígenos del sistema HLA, en especial con HLA-3, en el cromosoma 6⁷.

El gen de la hemocromatosis codifica una glucoproteína de 343 aminoácidos llamada proteína HFE que junto al receptor de la transferrina tipo 1 cumplen un papel inhibitorio en la absorción del hierro⁸⁻⁹.

Aproximadamente el 85-90% de los pacientes que han heredado formas de sobrecarga de hierro son homocigotos para la mutación C282Y en hemocromatosis hereditaria, con una pequeña minoría que son heterocigotos compuestos, lo que significa que un alelo tiene la mutación C282Y y un alelo tiene la mutación H63D o S65C¹⁰.

Se presentan cuatro formas de hemocromatosis: la tipo 1 que es la más común y se caracteriza por ser autosómica recesiva, donde se altera la producción de hepcidina producto de una mutación donde se cambia cistina por tirosina en el aminoácido 212^{3,11}. La tipo 2 o juvenil autosómica recesiva, que cursa con cardiomiopatía e hipogonadismo como manifestaciones clínicas en menores de 30 años, mutación involucrada en la producción de hepcidina vía correceptor BMP^{12,13}. La tipo 3 que presenta déficit de hepcidina debido a una mutación en el receptor de transferrina, autosómica recesiva¹⁴. Finalmente, la tipo 4 que es la única autosómica dominante a pesar de que la hepcidina se encuentra normal, la función de su receptor esta disminuida, disminuyendo entonces la exportación de hierro, lo cual conduce a bajos niveles de hierro plasmático, niveles de transferrina normales o bajos y niveles de ferritina elevados¹⁵.

Fisiopatología

El hierro se absorbe en la segunda porción del duodeno, en forma de hierro hem y no hem, se desconoce la forma exacta en que el hierro hem se absorbe en el intestino. El hierro no hem inicialmente necesita una reducción en el borde de cepillo por medio de la enzima férrica reductasa, pasando así de 3+ a 2+, y posteriormente un transportador basolateral llamado FPN1 libera a la circulación sanguínea el hierro, y la hepcidina regula el nivel de hierro sanguíneo incrementando la degradación de este transportador, a nivel hepático, intestinal y del sistema reticuloendotelial¹⁶⁻¹⁹.

Al ocurrir las mutaciones antes comentadas disminuye la hepcidina, y aumenta la protoporfina la cual estimula la liberación del hierro hacia el plasma con la consiguiente depleción de los depósitos de hierro intracelular, estimulando entonces la absorción de hierro a nivel del intestino. La concentración plasmática de hierro no unido a la transferrina también aumenta y éste es absorbido por el hígado y otros tejidos de forma ávida y precoz; y un componente de esta forma de hierro, el hierro plasmático lábil, se libera cuando la saturación de transferrina sobrepasa el 75%, siendo éste un gran donador de radicales libres, presumiéndose que esto es uno de los causantes principales del daño tisular²⁰.

Diagnostico diferencial

Otras patologías son diagnostico diferencial de esta entidad por aumento del hierro corporal, como es el caso de anemias con sobrecarga de hierro: talasemia mayor, anemia hemolíticas congénitas y adquiridas, procesos inflamatorios crónicos y enfermedades malignas. Sin embargo el diagnóstico diferencial más importante se realiza con patologías propias del hígado, tales como la infección por virus de la hepatitis C, el hígado graso de origen no alcohólico y desordenes hepáticos por uso de alcohol²¹⁻²².

El etanol aumenta la absorción de hierro al disminuir el factor transcriptor de hepcidina²³, el término dismetabólico o sobrecarga de hierro resistente a la insulina se ha utilizado en pacientes con síndrome metabólico con sobrecarga de hierro y disminución de la hepcidina²⁴. En cuanto al virus de la hepatitis C, éste induce la acumulación de hierro en las células de Kupffer, las cuales constituyen parte del sistema reticuloendotelial, produciéndose así una sobrecarga de hierro en el 30-40% de los pacientes con hepatitis C²⁵.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la hemocromatosis pueden ir desde una elevación de las transaminasas asintomática, dolor difuso en hipocondrio derecho hasta la cirrosis o el hepatocarcinoma²⁶ La afectación hepática marca el pronóstico en el paciente con hemocromatosis, ya que su severidad disminuye la supervivencia, y se ha evidenciado que la ferritina es un marcador de fibrosis hepática e incrementa el riesgo de cirrosis hepática cuando se eleva por encima de 1000 µg/l²⁷⁻²⁹. Se han documentado factores independientes que incrementan el riesgo de fibrosis hepática en el paciente con hemocromatosis, así por ejemplo a mayor riesgo a mayor edad, consumo de alcohol, diabetes mellitus y niveles elevados de ferritina. Por el contrario, el síndrome metabólico

no encuentra relación directa con el aumento del riesgo de cirrosis en la hemocromatosis³⁰⁻³¹. Mas de 60 g/día consumo de alcohol incrementa 9 veces en pacientes con hemocromatosis el riesgo de desarrollar cirrosis, y más de 80 gr/día disminuye la sobrevida³².

El paciente homocigoto tiene un riesgo del 10% de desarrollar clínica de hemocromatosis, y un estudio de seguimiento durante 30 años demostró una disminución del riesgo de presentación clínica cuando se presenta abstinencia de la ingesta de alcohol³³.

El carcinoma hepatocelular es una complicación bien reconocida de la hemocromatosis hereditaria, incluso en ausencia de cirrosis, aunque las personas con cirrosis tienen un riesgo hasta 200 veces mayor de desarrollarlo (34,35) explicando este hecho el 45% de las muertes en esta población. Pacientes con niveles de ferritina por encima de 2000 ug /l tienen un elevado riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, predominando esto más en hombres que en mujeres con una incidencia de 6-10% ³⁶. A diferencia de la mejoría clínica e histológica asociada a la disminución del hierro corporal total en la cirrosis, esta asociación no se ha demostrado con el carcinoma hepatocelular³⁷.

Afectación cardiovascular

Es la segunda causa de muerte en estos pacientes, siendo sus manifestaciones clínicas predominantes la cardiopatía restrictiva, hipertrófica, falla cardiaca o arritmias como la enfermedad del seno auricular, fibrilación auricular, relacionados con niveles de ferritina mayores a 1000 ug/l, no habiéndose demostrado mejoría pronóstica con la disminución del hierro sanguíneo³⁸⁻³⁹.

Afectación osteoarticular

Para el diagnóstico adecuado de osteoporosis se debe realizar una densitometría ósea, que también debe solicitarse a todos los pacientes con enfermedad hepática crónica, incluida la hemocromatosis hereditaria. La localización más común de disminución de la T-score en la densitometría ósea en pacientes con hemocromatosis es la columna lumbar, seguida del cuello femoral. En cuanto al tratamiento de la osteoporosis, se recomienda seguir las mismas pautas que en pacientes sin patología hepática, ajustando según características individuales, aunque se recomienda evitar la terapia de reemplazo hormonal en enfermedad hepática severa. Se ha visto que las flebotomías periódicas mejoran el perfil férrico y con esto también la función osteoblástica, lo que en ocasiones puede verse reflejado en una mejoría de la osteoporosis⁴⁰⁻⁴¹.

Otra manifestación clínica articular es la presencia de depósitos de pirofosfato cálcico en segunda o tercera articulación metacarpofalángica⁴². El dolor articular es el síntoma más frecuente, y tanto la artritis reumatoide como la osteoartritis se asocian de forma independiente con la hemocromatosis⁴³.

Diabetes mellitus y otras endocrinopatías

La prevalencia de la diabetes mellitus asociada a hemocromatosis es del 13-23% ⁴⁴. Se

ha evidenciado la disminución en la necesidad de insulina diaria en un 45% con el control de ferritina corporal (45). Sin embargo, se desconoce si mantener niveles séricos más bajos de ferritina podrían mantener o mejorar la secreción de insulina y el control de la diabetes o disminuir su riesgo de aparición⁴⁵⁻⁴⁷. La diabetes mellitus se presenta por destrucción, mediada por el depósito pancreático de hierro, de las células B productoras de insulina y presencia de resistencia a la insulina por daño hepático asociado, de ahí la probable irreversibilidad del proceso una vez establecido⁴⁸.

Por compromiso de la hipófisis, por infiltración de hierro en la misma, se produce hipogonadismo central que se manifiesta en el hombre por impotencia, disminución de la libido, y en la mujer por amenorrea y disminución del deseo sexual⁴⁹⁻⁵⁰.

Manifestaciones dermatológicas

La hiperpigmentación es la manifestación cutánea más frecuente de la hemocromatosis, siendo de predominio en cara, cuello, zonas extensoras de brazos, dorso de manos y genitales. Esta mejora lentamente con la flebotomía⁵¹.

Caso Clínico.

Como ejemplo, consideramos el siguiente caso. Varón de 47 años, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, hipotiroidismo, dislipidemia, que presenta hace un año y 7 meses hepatitis A sintomática manifestada por cuadro diarreico auto limitado, elevación de transaminasas y bilirrubinas a expensas de la forma indirecta, y con posterior resolución del cuadro. Entre otros antecedentes presenta además alergia a AINES y codeína. El paciente no consume alcohol y tuvo un episodio de elevación de transaminasas asociado al uso de simvastatina. Entre sus antecedentes familiares posee un padre con colopatía funcional, hipertensión arterial, una abuela paterna con hipertensión arterial, y un hermano con hipertensión arterial antes de los 40 años.

Paciente asintomático, que se encuentra en estudio por elevación persistente por un año y medio de transaminasas, se inicia enfoque diagnóstico de "transaminitis" (elevación persistente de transaminasas), se descarta etiología viral y metabólica, presentando en los análisis séricos valores elevados de ferritina: 2000 µg/l, hierro: 244 mg/dl, transferrina: 188 mg/dl, saturación de transferrina: 129% (16-45%), evidenciándose entonces sobrecarga de hierro corporal. Luego se realiza estudio genético donde se evidencia homocigoto para la mutación C282Y, careciendo de mutaciones H63D, S65C, realizándose entonces diagnóstico de hemocromatosis hereditaria.

Dentro del estudio de estadificación se descarta por medio de elastografía presencia de fibrosis hepática, y en la resonancia magnética abdominal se documenta presencia de sobrecarga leve a moderada de hierro sin fibrosis, mientras que el ecocardiograma evidencia un corazón estructuralmente normal. Presentó inicialmente alteración de la glicemia en ayunas que cuál posteriormente mejoró con flebotomía y cambios en el estilo de vida. Paciente siempre estuvo asintomático.

El resumen cronológico de sus principales datos bioquímicos e imagenológicos es el siguiente:

Datos Analíticos

02/05/2017. Glicemia 106 mg/dl, nitrógeno ureico 15mg/dl, ácido urico 5.2mg/dl, GOT 28UI/L, natremia 141 meq/l, kalemia 4.8 meq/l, colesterol total 185 mg/dl, colesterol HDL 28mg/dl, bilirrubina total 0.45 mg/dl, hemoglobina 15 g/l, hematocrito 43%, leucocitos 5700 mm³, TSH 0.94 MUI/l, T4 libre 1.12 ng/dl, antígeno específico de próstata 0.96 ng/ml

04/06/2019. Anticuerpos virus hepatitis C negativos, Antígeno de superficie de hepatitis B negativo, hemoglobina 14.5 g/l, hematocrito 46%, recuento de plaquetas 161.000 mm³, PCR 0.71 mg/dl, colesterol total 97mg/dl, HDL 43 mg/dl, creatinina 0.9 mg/dl, nitrógeno ureico 11 mg/dl, bilirrubina total 2.7 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.61 mg/dl, GOT 400 UI/L, GPT 671 UI/L, amilasa 67 U/L, lipasa 89 U/L, glicemia 89 mg/dl

31/10/2020. Hemoglobina 16.7 g/l, hematocrito 50%, recuento de plaquetas 214.000 mm³, leucocitos 7050 mm³, colesterol total 194 mg/dl, LDL 136 mg/dl, ácido úrico 5.5 mg/dl, GOT 39 U/L, GPT 83 U/L, bilirrubina total 0.9 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, nitrógeno ureico 17 mg/dl, natremia 138 meq/l, kalemia 4 meq/l, magnesio 2.1 meq/l, calcio 9.6 meq/l, glicemia 103 mg/dl, sedimento urinario: hematíes, VDRL: no reactivo, HIV anticuerpos 1 y 2 negativos, Antígeno de superficie para hepatitis B negativo, anticuerpo para hepatitis C negativo.

01/11/2020. Hemoglobina glicosilada 4.7%, lactato deshidrogenasa 344 UI/L, fosfatasa alcalina 203 U/L

06/11/2020. Nitrógeno ureico 23 mg/dl, creatinina 1.05 mg/dl, hierro 244 mg/dl (59-158 mg/dl), transferrina 188 mg/dl, saturación de transferrina 129% (16-45%), ferritina 2000 µg/l

Otras exploraciones

Ecocardiograma y doppler dentro de rangos normales (11/11/2020).

Elastografía hepática por ultrasonido dentro de parámetros normales a fibrosis leve (f1) y sin estigmas morfológicos de hepatopatía crónica, ni de hipertensión portal (13/11/2020).

Resonancia magnética abdominal contrastada que documenta sobrecarga de hierro hepático, la concentración de hierro hepática es de 3.84 mg/g (leve a moderado). No se observan cambios por hepatopatía crónica. Esteatosis hepática difusa no cuantificada por depósito de hierro, bazo de tamaño normal sin sobrecarga de hierro. Quistes simples renales bilaterales Bosniak 1 (11/11/2020).

Detección de mutación del gen HFE- hemocromatosis hereditaria. El paciente es homocigoto para el sitio de mutación C282Y, No posee mutaciones H63D y S65C (20/11/2020).

Diagnostico

El test inicial de rastreo es la saturación de transferrina, donde niveles por encima del 45% tienen una sensibilidad del 98-100% en pacientes homocigotos, siendo además una prueba económica y rápida⁵². Una ferritina sérica en mujeres premenopáusicas < 200 µg/l, y en hombres y mujeres posmenopáusicas >300 µg/l asociada a una saturación de transferrina < 45% tiene un valor predictivo negativo del 97%⁵³

Por su parte la ferritina sérica <1000 µg/l es un predictor preciso de la ausencia de cirrosis, independientemente de la duración de la enfermedad⁵⁴. En un importante estudio, un nivel de ferritina sérica > 1000 µg /l con un nivel elevado de aminotransferasa (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) y un recuento de plaquetas <200 × 10⁹ /l predijo la presencia de cirrosis en el 80% de pacientes homocigotos C282Y⁵⁵. Ante una elevación persistente de las transaminasas, y descartada la presencia de virus hepatitis C y esteatosis hepática no alcohólica, debe realizarse diagnóstico diferencial de hemocromatosis⁵⁶.

Antes de la década de 1990 se necesitaba de forma obligatoria una biopsia hepática para garantizar el diagnóstico de hemocromatosis, sin embargo desde 1996, fecha en que se aisló el gen C282Y responsable del 83% de la hemocromatosis con manifestaciones clínicas, este test convirtiéndose en su prueba diagnóstica confirmatoria, al ser no invasiva y segura⁵⁷⁻⁵⁸.

En pacientes homocigotos para la mutación C282Y la biopsia hepática está indicada cuando los niveles de ferritina superan los 1000 µg/l, si en cambio éstos están por debajo se debe realizar la biopsia cuando hay otros factores de riesgo para cirrosis asociada, ya que si no los tiene, con ferritina menor del nivel mencionado el riesgo es menor de 2% para desarrollar fibrosis hepática⁵⁹.

La biopsia hepática, tradicionalmente era considerada el "estándar de oro" para el diagnóstico, sin embargo cuenta con varias limitaciones: es invasiva, costosa, está sujeta a complicaciones, permite examinar solamente una porción muy pequeña del órgano (de aproximadamente 1/50,000 de su volumen), el análisis histológico tiene una gran variabilidad intra- e inter observador, con una baja eficacia en los estadios iniciales de fibrosis (F1 y F2) y no brinda información acerca de la distribución de la fibrosis en el parénquima, la cual puede ser heterogénea⁶⁰⁻⁶¹.

La medición de hierro con las diversas técnicas de resonancia magnética ha mostrado tener resultados por lo menos similares a los de la biopsia hepática, con la ventaja para el paciente de ser no invasiva. La cuantificación de hierro con resonancia magnética tiene una baja variabilidad inter estudio, por lo que es un examen confiable y una herramienta valiosa para la evaluación del resultado de los tratamientos de quelación. Asimismo, es también preferida para el seguimiento por los pacientes en sustitución de una biopsia periódica⁶²⁻⁶³.

Tratamiento

La flebotomía es el tratamiento estándar para pacientes con hemocromatosis hereditaria, la cuál se ha utilizado durante más de 70 años. Las indicaciones de tratamiento en

pacientes homocigotos C282Y son niveles de ferritina 300 µg/l en hombres y 200 µg/l en mujeres premenopáusicas o con saturación de transferrina del 45%: si no cuentan con estos niveles, pero poseen factores de riesgos para desarrollar cirrosis, también se considera iniciar tratamiento, en caso contrario este grupo de pacientes se beneficia del monitoreo de la función hepática periódica.

En pacientes heterocigotos (C282Y/H63D), ante el bajo riesgo de desarrollar fibrosis hepática también se recomienda la vigilancia clínica con evaluación de niveles de transaminasas de forma periódica⁶⁴.

En la fase de inicio se recomienda comenzar con 500 cc de sangre de forma semanal, lo cual en promedio disminuye 200-250 mg de hierro corporal. Previo a la misma se debe verificar la presencia de una hemoglobina >11 gr/dl, y mensualmente se debe medir ferritina sérica hasta lograr los niveles objetivos 50-100 µg/l, posteriormente en fase de mantenimiento se recomienda 3-4 en el año, manteniendo la ferritina sérica en 50 µg/l (65,68)

La segunda opción terapéutica son los quelantes de hierro deferoxamina, deferiprone, y deferasirox. La deferoxamina es de uso parenteral y tiene toxicidad ótica y ocular, elimina menos hierro que la flebotomía semanal. El deferiprone es un quelante oral que puede causar neutropenia como reacción adversa. El deferasirox posee como efectos adversos más comunes: eritema, anomalías gastrointestinales y disfunción renal ⁶⁶.

El deferasirox utilizado durante 48 semanas a dosis de 5-10 mg/kg/día demostró reducir los niveles de ferritina en 63-74%, sin embargo, niveles superiores a 15 mg/kg/día evidenciaron elevación de transaminasas y creatinina⁶⁷⁻⁶⁸.

No se recomiendan los quelantes de hierro como primera línea en los pacientes con hemocromatosis, sólo se recomiendan cuando no se logran los objetivos terapéuticos antes mencionados con la flebotomía, o si la misma resulta peligrosa como sucede en pacientes con anemia asociada o falla cardíaca⁶⁸.

El trasplante hepático está indicado en pacientes con enfermedad hepática terminal, logrando la curación de la misma, normalizando incluso niveles de hepcidina⁶⁹. Se ha demostrado igual supervivencia de estos pacientes, en comparación con pacientes con trasplantes secundarios a otras causas, a un año y 5 años de seguimiento⁷⁰

Pronóstico y mortalidad

Un análisis de las causas de muerte en 69 pacientes con hemocromatosis documentó: carcinoma hepatocelular (119 veces más que en la población de control), cardiomiopatía (14 veces más que en la población de control), y diabetes mellitus (14 veces más que en la población de control), cirrosis hepática (10 veces más que en la población de control)⁷¹.

CONCLUSIONES:

A pesar de ser una de las enfermedades autosómicas recesivas más prevalentes en la

población caucásica, dada la dificultad en el diagnóstico por su variada penetrancia clínica, su diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica por la persistencia en la elevación de transaminasas, y se realiza entonces perfil del hierro, evidenciando saturación de transferrina por encima de 45% y ferritina mayor de 300 µg/l, se confirma encontrando la mutación más común homocigoto para la mutación C282Y.

Se recalca entonces la importancia de alta sospecha diagnóstica, diagnóstico en fases tempranas y manejo temprano para mejorar pronóstico vital, además de mejorar calidad de vida. Teniendo presente como medida inicial de manejo terapia asequible y costo eficaz como es la flebotomía.

REFERENCIAS

- 1.- Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. haemochromatosis, Nature reviews. Dis Primers 2018;4:18016.
- 2.- Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Gastroenterology 2010;139 393-408
- 3.- Powell LW, Seckington RC, Deugnie Y. Hemocromatosis. Lancet 2016; 388: 706 - 716.
- 4.- Murillo G. Hemochromatosis. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):896-905.
- 5.- Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. Int J Lab Hematol 2015;37(Suppl 1):25-30.
- 6.- Wood MJ, Skoien R, Powell LW. The global burden of iron overload. Hepatol Int 2009;3(3):434-44.
- 7.- Simon M, Le Mignon L, Fauchet R, et al. A study of 609 haplotypes marking for the hemochromatosis gene: mapping of the gene near the HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and hypothesis concerning the underlying cause of hemochromatosis-HLA association. Am J Hum Genet 1987;41:89-105.
- 8.- Powell L, Yapp TR. Hepatology a century of progress. Hemochromatosis. Clinic in Liv Dis 2000; 4(1): 211-228
- 9.- Bomford A. Genetics of haemochromatosis, Lancet 2002; 360: 1673-81.
- 10.- Pietrangelo A. Hemocromatosis no HFE. Hepatology 2004 ; 39 : 21 - 29
- 11.- Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. Br J Haematol 2016;175(5): 759-70.
- 12.- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. Nat Genet 2004;36(1):77-82.

- 13.- Porto G, Brissot P, Swinkels DW, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet* 2016;24(4):479-95.
- 14.- Kawabata H, Fleming RE, Gui D, et al. Expression of hepcidin is downregulated in Tfr2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood* 2005;105(1):376-81.
- 15.- Wallace DF, Clark RM, Harley HA, et al. Autosomal dominant iron overload due to a novel mutation of ferroportin1 associated with parenchymal iron loading and cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40(4):710-3.
- 16.- Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017;106(Suppl 6):1559S-66S.
- 17.- Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Med* 2017;46(12 Pt 2):e272-8.
- 18.- Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8780-8785.
- 19.- Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4596-4601.
- 20.- Bacon B, Adams P, Kowdley K, Powell L, Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. July 2011. Pages 328-343.
- 21.- Nelson JE, Brunt EM, Kowdley KV; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in nonalcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations. *Hepatology* 2012;56(5):1730-40.
- 22.- Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181(3):331-40.
- 23.- Dostalickova-Cimburova M, Balusikova K, Kratka K, et al. Role of duodenal iron transporters and hepcidin in patients with alcoholic liver disease. *J Cell Mol Med* 2014;18(9):1840-50.
- 24.- Trombini P, Paolini V, Pelucchi S, et al. Hepcidin response to acute iron intake and chronic iron loading in dysmetabolic iron overload syndrome. *Liver Int* 2011;31(7):994-1000.
- 25.- Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, et al. Hepatitis C, iron status, and disease severity: Relationship with HFE mutations. *Gastroenterology* 2003;124(2):318-26.
- 26.- Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with

hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110(4): 1107-19.

27.- Lawrie W, Powell M, Jeannette L, Dixon, MPH; et al. Screening for Hemochromatosis in Asymptomatic Subjects With or Without a Family History. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):294-301.

28.- Wallen J, Vincent J. F, Gelbart T, Beutler E, screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels, *Blood* 2008; 111 : 3373-3376.

29.- Prabhu A, Cargill T, Roberts N. Et al. Systematic Review of the Clinical Outcomes of Iron Reduction in Hereditary Hemochromatosis. *Hepatology.* Volume 72, Issue 4, October 2020. Pages 1469-1482

30.- Barton J, Christine E, Wen-pin Chen, Et al. Cirrhosis in Hemochromatosis: Independent Risk Factors in 368 HFE p.C282Y Homozygotes. *Anal of hepatology*, 2018; 17 (5): 871-879

31.- Adams L, Angulo P, Abraham S, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis, *Liver internacional* 2006, 26: 298-304

32.- Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122(2):281-9.

33.- Adams PC, Agnew S. Alcoholism in hereditary hemochromatosis revisited: Prevalence and clinical consequences among homozygous siblings. *Hepatology* 1996;23(4):724-7.

34.- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33(3):647-51.

35.- ElMBERG M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125(6):1733-41.

36.- Haddow JE, Palomaki GE, McClain M, et al. Hereditary haemochromatosis and hepatocellular carcinoma in males: A strategy for estimating the potential for primary prevention. *J Med Screen* 2003;10(1):11-3.

37.- Jacquet E, Anderson G, Morandau E. Et al. Regression of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* Volume 18, Issue 8, July 2020, Pages 1851-1857

38.- Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, et al. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014;22(2):56-68.

39.- Pereira A, Cuoco MA, et al. Hemochromatosis gene variants in patients with cardiomyopathy. *T Am J of Cardiol* 2001; 88(4): 1684-1688.

- 40.- Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Dużawa J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;128-135.
- 41.- Montaña Jaramillo D, Díaz Curiel M. Hemocromatosis y osteoporosis: a propósito de 4 casos. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 8(4), 134-137.
- 42.- Frenzen K, Schafer C, Keysser G. Erosive and inflammatory joint changes in hereditary hemochromatosis arthropathy detected by low-field magnetic resonance imaging. *Rheumatol Int* 2013;33(8): 2061-7.
- 43.- Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo C?L, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ* 2019; 16:k5222.
- 44.- Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: The role of diabetes mellitus. *Hepatology* 2012;56(3):904-11.
- 45.- Barton JC, Acton RT. Diabetes in hemochromatosis HFE. *J Diabetes Res* 2017 ; 2017 : 9826930.
- 46.- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985 ; 14
- 47.- Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: Implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(1):26-33.
- 48.- Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, et al. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: The role of diabetes mellitus. *Hepatology* 2012;56(3):904-11.
- 49.- Smith K, Fife?Schaw C, Dibb B, Griffiths W. Living with the impact of iron overload. 2018. 69 pg
- 50.- McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2451-5.
- 51.- Chevrant-Breton J. Cutaneous manifestations of hemochromatosis. In: Barton JC, Edwards CQ, eds. *Hemochromatosis: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. Cambridge University Press: Cambridge, 2000, pp 290-6.
- 52.- Adams PC, Reboussin DM, Press RD, et al. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007;120(11)(999):e991-7.
- 53.- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron?overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005; 352: 1769? 1778

- 54.- Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 627-633.
- 55.- 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.
- 56.- Madam K, Batra Y. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patients with asymptomatic transaminitis: Implications in diagnostic approach, gastroenterology and hepatology October 2004, 1291-1299
- 57.- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2010;53(1):3-22.
- 58.- Brian k. crownover, carlton j. covey, Hereditary Hemochromatosis. *American Family Physician.* Volume 87, Number 3, February 2013, 183-190
- 59.- Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, et al. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36(3): 673-8.
- 60.- Poynard T, Lenaour G, Vaillant J, et al. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10 (2012), pp. 657-663
- 61.- Regev A., Berho M, Jeffers L.J. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection *Am J Gastroenterol*, 97 (2002), pp. 2614-2618
- 62.- Wood J.C, Enriquez C, Chugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients *Blood*, 106 (2005), pp. 1460-1465
- 63.- Stoopen-Rometti M, Encinas-Escobar E, Ramirez-Carmona C, Wolpert-Barraza E, Kimura-Hayama E, Sosa-Lozano L, Et al..Diagnosis and quantification of fibrosis, steatosis, and hepatic siderosis through multiparametric magnetic resonance imaging, *Revista de Gastroenterología de México*, Volume 82, Issue 1, January-March 2017, 32-45.
- 64.- Gurrin LC, Osborne NJ, Constantine CC, et al. The natural history of serum iron indices for HFE C282Y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1945-52.
- 65.- Adams P, Altes A, Brissot P. Recomendaciones terapéuticas en la hemocromatosis HFE para el genotipo homocigoto p.Cys282Tyr (C282Y / C282Y) *hepatol. Int* 2018 Mar; 12 (2): 83-86.
- 66.- Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Disorders of iron homeostasis. Iron deficiency and overload. *Hematology. Basic principles and practice.* Elsevier, 2013:437-449.
- 67.- Phatak P, Brissot P, Wurster M, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of

deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2010;52(5):1671-779.

68.- Kris V. Kowdley, Kyle E. Brown, Joseph Ahn. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis, *Am J Gastroenterol* 2019;114:1202-1218.

69.- Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2014;59(3):839-47.

70.- Yu L, Ioannou GN. Survival of liver transplant recipients with hemochromatosis in the United States. *Gastroenterology* 2007;133(2):489-95.

71.- Schrier SL, Bacon BR. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. Management of patients with hereditary hemochromatosis. *UpToDate* 2018 sept.

CORRESPONDENCIA:

Ángela María Benjumea Salgado MD
Universidad de Caldas.
Manizales (Caldas). Colombia.
Email: [ambsco4 @ gmail.com](mailto:ambsco4@gmail.com)

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD. Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Cabe señalar respecto de la hemocromatosis, que esta entidad puede desarrollar hemosiderosis renal, con infiltración tanto a nivel glomerular como tubular, asociada clínicamente al desarrollo de glomerulonefritis rápidamente evolutiva. La biopsia renal y el estudio histopatológico de estos casos ha documentado la presencia de lesiones extracapilares o glomerulonefritis mesangial con depósitos de IgA, en cada caso respectivamente.

Referencias:

Sultan Ozkurt, Mustafa Fuat Acikalin, Gokhan Temiz, Olga Meltem Akay, Mehmet Soydan. Renal hemosiderosis and rapidly progressive glomerulonephritis associated with primary hemochromatosis. *Ren Fail.* 2014;36(5):814-6
Masaru Nakayama, Yoshiki Kaizu, Noriko Uesugi, Satsuki Nakashita, Takaichi Suehiro. A case of IgA nephropathy and renal hemosiderosis associated with primary hemochromatosis *Ren Fail.* 2008;30(8):813-7.

Comentario de la revisora Dra. Beatriz Cuevas Ruiz, MD. PhD. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España.

La hemocromatosis hereditaria requiere un diagnóstico temprano para evitar las posibles complicaciones causadas por el depósito de hierro y que son expuestas con claridad por los autores.

Es importante sospechar esta patología en el caso de detectar un aumento de transaminasas, la presentación de manifestaciones osteoarticulares o cardíacas y, en estos pacientes debe solicitarse un estudio del metabolismo del hierro que incluya la ferritina y el índice de saturación de la transferrina.

El valor elevado de este último parámetro indicará la necesidad de ampliar el estudio la determinación de las mutaciones en los genes implicados con mayor frecuencia en la hemocromatosis hereditaria.

Los autores presentan una revisión muy completa de esta patología frecuente en la población de origen celta.
