

## INFORME DE CASO

# Hemocromatosis tipo 1. Informe de caso

Dra. Elayne Esther Santana Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Provincial de Genética Médica, Holguín, Cuba

### RESUMEN

**Introducción:** la hemocromatosis tipo 1 es una enfermedad genética con gran heterogeneidad clínica y genética, con patrón de herencia autosómico recesivo. **Presentación del caso:** se presenta un adolescente de 11 años, hijo de un matrimonio consanguíneo, que es atendido en el Centro Provincial de Genética de Holguín desde los dos años por falla de medro, infecciones respiratorias recurrentes y trastornos gastrointestinales con insuficiencia pancreática. Se encuentra en insuficiencia respiratoria y hepática con cirrosis, síntomas que se acompañan de un signo clínico: hiperpigmentación de la piel progresiva. Se le realizaron diferentes estudios moleculares para fibrosis quística, déficit de alfa-1 antitripsina y hemocromatosis. Se le diagnosticó, en forma heterocigótica, una mutación para déficit de alfa-1 antitripsina Pi M/Z y otra mutación para hemocromatosis tipo 1, H63D/. Se concluyó como hemocromatosis tipo 1. **Conclusiones:** se reafirma el valor del método clínico para definir casos complejos que, por su heterogeneidad, no se logran definir molecularmente con la tecnología que aún se emplea.

**Palabras clave:** trastornos del metabolismo del hierro; hemocromatosis tipo 1

### ABSTRACT

**Introduction:** Hemochromatosis type 1 is a genetic disease with great clinical and genetic heterogeneity, and an autosomal recessive inheritance pattern. **Case report:** The case of an 11-year-old male adolescent, son of a consanguineous couple is reported. The patient had been treated at the Provincial Genetics Center in Holguín since he was two years old due to growth problems, recurrent respiratory infections and gastrointestinal disorders with pancreatic insufficiency. Respiratory and liver failures were found, as well as cirrhosis, symptoms that were accompanied by a clinical sign: progressive hyperpigmentation of the skin. Different molecular studies were conducted for cystic fibrosis, alpha-1 antitrypsin deficiency and hemochromatosis. He was diagnosed, heterozygously, a mutation for alpha-1 antitrypsin Pi M/Z deficiency and another mutation for hemochromatosis type 1, H63D/. It was concluded he presented hemochromatosis type 1. **Conclusions:** It was possible to confirm the value of the clinical method to define complex cases which, due to their heterogeneity, cannot be defined molecularly with the technology that is still.

**Keywords:** iron metabolism disorders; hemochromatosis type 1

### INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis tipo 1 es una enfermedad genética con gran heterogeneidad clínica y genética, con patrón de herencia autosómico recesivo, que está caracterizada por una elevada absorción de hierro que altera su metabolismo<sup>(1,2)</sup> y provoca un depósito anormal, de forma progresiva, en

diferentes órganos.<sup>(2-4)</sup> Fue descubierta en 1865 por Armand Trousseau, que describió un síndrome clínico que asocia diabetes, hiperpigmentación cutánea y cirrosis hepática.<sup>(2-4)</sup> Fue en 1889 cuando le designó este nombre Von Recklinghausen, que descubrió que el hierro era el metal acumulado en los tejidos y sospechó su carácter hereditario. En 1935 el Dr. Joseph H. Sheldon confirmó que se trataba de una enfermedad genética que altera el metabolismo del hierro.<sup>(2,4)</sup>

El gen de la hemocromatosis (HFE) está localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en el locus 6p21.3,<sup>(1,2,5,6)</sup> donde se han identificado varias mutaciones asociadas a la enfermedad.<sup>(2)</sup> Dentro de ellas, la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 de la proteína (C282Y) es la más común y se presenta en el 80% de los homocigóticos. Le siguen en frecuencia el cambio de histidina por ácido aspártico en posición 63 (H63D) y la combinación de ambas.<sup>(1,2,4-6)</sup>

Es una enfermedad frecuente en poblaciones de origen caucásico, estudios informan una prevalencia de uno por cada 200 a 400 individuos.<sup>(1,2,4,6)</sup> Se considera una enfermedad con herencia influida por el sexo debido a las diferencias entre el metabolismo endocrino, con mayor proporción de tres varones por cada fémina enferma, lo que se explica por factores fisiológicos como la menstruación y el embarazo,<sup>(2)</sup> aunque existen también factores sociales y ambientales que pueden modificar la expresión de la enfermedad: el aporte de hierro en la dieta, el consumo de alcohol, ciertas infecciones víricas y las anemias crónicas.

En la práctica clínica el riesgo de recurrencia es alto entre matrimonios consanguíneos, esto ocurre en regiones en las que existe una alta frecuencia de endogamia, con alta probabilidad de que se presenten enfermedades con patrón herencia autosómica recesiva.<sup>(7)</sup> En el caso de este enfermo en estado terminal de evolución de la hemocromatosis, hijo de primos hermanos, con ascendencia de inmigrantes españoles, aún sin tener la confirmación molecular por síntomas y signos clínicos, se logró definir nosológicamente.

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

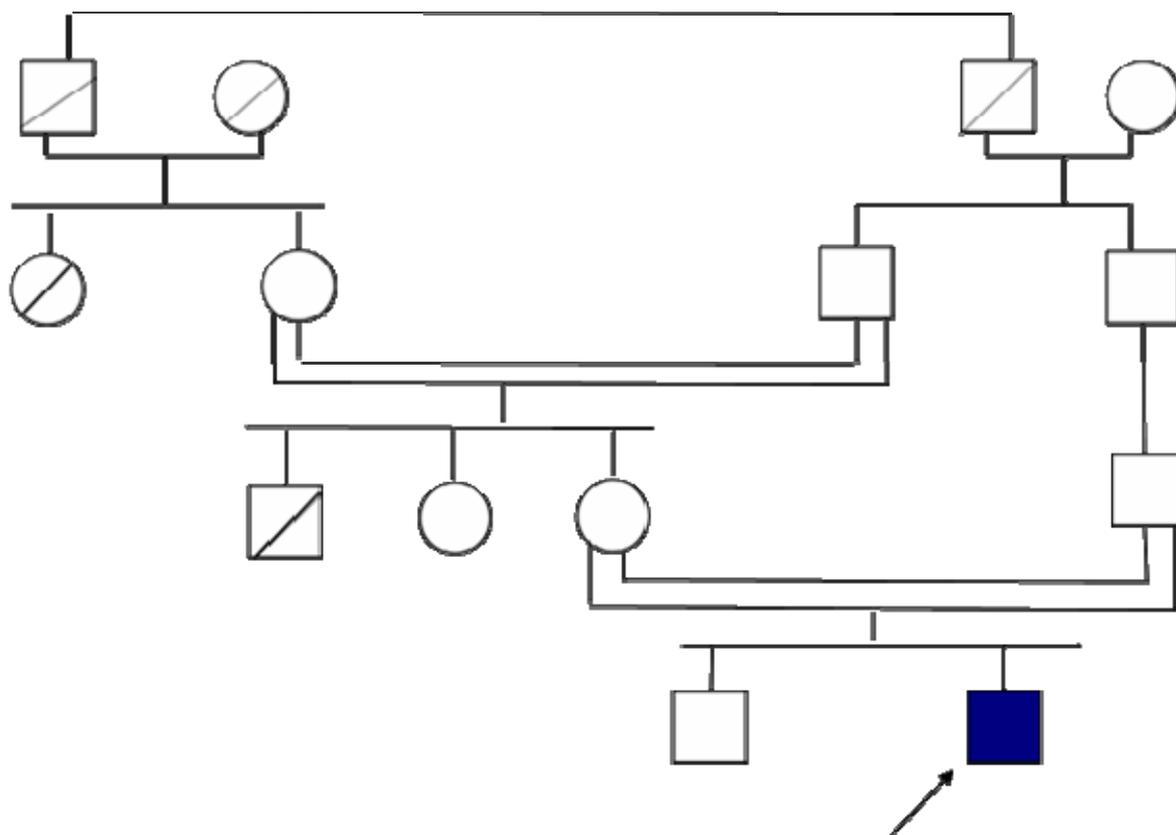
Matrimonio consanguíneo entre primos hermanos, con abuelos españoles, que tiene dos descendientes varones: el primero sano y el menor enfermo, como se representa en el árbol genealógico (figura 1).

Adolescente de 11 años que asiste a la Consulta de Genética Clínica desde los dos años en el Centro Provincial de Genética de la Ciudad de Holguín, de la provincia del mismo nombre, por fallo de medro acompañado de retardo motor y dismorfias faciales. Se le indicó primeramente un cariotipo que resultó en 19 metafases, 46, XY, un varón cromosómicamente normal.

Por la insuficiencia respiratoria y pancreática a los cuatro años se le realizó un estudio molecular para fibrosis quística, pero no se detectó ninguna de las seis mutaciones que se estudian en el país (de las más de dos mil que se describen); se mantuvo con seguimiento porque no se pudo descartar esta enfermedad por la cantidad de mutaciones que la producen y que no se pudieron estudiar.

A los siete años, por dificultad respiratoria crónica, insuficiencia hepática (ya con hepatomegalia) y cardiomegalia y por estudios séricos y bioquímicos

alterados (y aunque el estado del paciente imposibilitó la realización de la biopsia hepática), se identificó la cirrosis. Al examen físico exhibía desnutrición, con ausencia de panículo adiposo generalizado, el aumento de la pigmentación de la piel era notable, así como la progresión de la insuficiencia respiratoria con enfisema. Tuvo múltiples ingresos en la Sala de Cuidados Intensivos del Hospital Provincial Universitario "Octavio de la Concepción de la Pedraja" de la Ciudad de Holguin con largas estadías; nunca se pudo aislar la *Pseudomona*.



**Figura 1.** Árbol genealógico de la familia

Fue nuevamente evaluado en la Consulta de Genética Clínica y se solicitó al Centro Nacional de Genética Médica realizar un estudio molecular para déficit de alfa 1-antitripsina, resultó (Pi M/Z) un portador sano; pero también se efectuó un estudio molecular para hemocromatosis que descubrió una mutación (heterocigótico H63D/) para hemocromatosis tipo 1.

Se realizó la discusión en colectivo y se delineó bien el fenotipo, aún con un estudio molecular para hemocromatosis tipo 1 con una sola mutación se planteó un heterocigoto compuesto con una mutación que no se pudo detectar y, con el cuadro progresivo de deterioro de sus órganos por el depósito en exceso de hierro, confirmado por estudios como el hierro sérico (487 $\mu$ g/dl) y la ferritina sérica (680 $\mu$ g) y junto a los exámenes radiológicos y al estudio molecular, se llegó al diagnóstico de esta enfermedad genética.

Desde hace tres años se encuentra hospitalizado en la Sala de Terapia Intermedia del mismo hospital con traqueotomía y acoplado a un ventilador mecánico. La insuficiencia respiratoria, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la cardiomegalia por el depósito de hierro se mantienen agravadas (figura 2).



**Figura 2.** Radiografía de tórax con enfisema y abdomen que muestra la visceromegalia

## DISCUSIÓN

La hemocromatosis hereditaria es la enfermedad genética más frecuente en individuos de poblaciones de origen caucásico. Durante casi 20 años se buscó el gen de esta enfermedad y no fue hasta 1996 que se identificaron el gen HFE y el HLA-H mediante clonaje posicional.<sup>(6)</sup>

Se conocen más de 20 mutaciones en el gen HFE responsables de la hemocromatosis tipo 1. Un por ciento alto de afectados se presentan de forma homocigotos C282Y/C282Y, un 3,6% heterocigotos C282Y, un 5% son heterocigotos dobles C282Y/H63D, un 1,5% son homocigotos H63D y un 5,2% heterocigotos H63D.<sup>(2)</sup>

La proteína HFE tiene un papel fundamental en la homeostasis del hierro, modula la interacción entre la transferrina y su receptor y forma un complejo en el que interviene la  $\beta_2$ -microglobulina. Las mutaciones del gen HFE impiden la ubicación correcta de la proteína HFE en la membrana o impiden su asociación con  $\beta_2$ -microglobulina. Aunque el mecanismo exacto de acción se desconoce, el resultado final es un aumento en la absorción intestinal y la acumulación de hierro (Fe) intracelular.<sup>(6)</sup>

Las alteraciones de la homeostasis del Fe son numerosas y frecuentes y originan tanto situaciones de deficiencia como de sobrecarga. Además, existen situaciones de sobrecarga férrica causadas por las alteraciones de otras proteínas.<sup>(6)</sup> La sobrecarga de hierro (hemocromatosis) puede causar una enfermedad grave, con acúmulo anormal en órganos como el corazón, el hígado y el bazo, entre otros, al alterar su función<sup>(2-5,8)</sup> como lo ocurrido en este paciente a lo largo de sus 11 años.

Los datos publicados de una variedad de fuentes indican que aproximadamente uno de cada 10 homocigotos HFE C282Y del sexo masculino es probable que

desarrollen una enfermedad hepática grave durante su vida, a menos que se detecte una sobrecarga de hierro a tiempo y se trata de manera adecuada.<sup>(9)</sup>

La hemocromatosis hereditaria y la deficiencia de alfa-1antitripsina son enfermedades genéticas caracterizadas por estrés por retículo endoplásmico, con desarrollo posterior de enfermedad hepática. Las frecuencias del genotipo HD de la mutación H63D aumentaron significativamente en los pacientes con cirrosis hepática.<sup>(10)</sup>

Ante este paciente con manifestaciones clínicas de hipogonadismo, hipogonadotropo, miocardiopatía, hepatomegalia, cirrosis hepática y pigmentación melánica de la piel, aún sin tener la confirmación molecular, con los síntomas y los signos, se planteó un heterocigoto compuesto porque no se cuenta con la tecnología necesaria para buscar todas las mutaciones.

No se recogen estudios en grandes poblaciones en el país, a pesar de que no es poco frecuente la enfermedad hepática grave (cirrosis o cáncer hepatocelular) en varones. No se sabe ni se recoge si existe entre ellos agregación familiar de otros individuos de la familia que pudieran estar afectados, aún asintomáticos.

Los pacientes con hemocromatosis tipo I diagnosticados en fase asintomática podrán evitar todas las complicaciones orgánicas graves de la enfermedad mediante un tratamiento sencillo, barato y seguro, la flebotomía.

Un ensayo aleatorizado controlado de tratamiento permite el manejo basado en evidencia de pacientes presintomáticos. Es necesario tener sospecha clínica ante cualquier enfermo con alteración hepática y estudio sérico y bioquímico alterado para el metabolismo del hierro.

## CONCLUSIONES

El método clínico se ratifica como de mucho valor para definir casos complejos que por su heterogeneidad no se logran definir molecularmente con la tecnología que aún se emplea. Se requiere de nuevas y efectivas estrategias diagnósticas para aumentar la detección temprana y la prevención de la sobrecarga de hierro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervera García IA, García Heredia M, Collazo Mesa T. Frecuencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE en pacientes con diagnóstico de deficiencia de alfa-1-antitripsina. Rev Med Electrón. 2016 Jun [citado 25 Mar 2019];38(3):361-369. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242016000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000300006&lng=es)
2. Cervera García I. Hemocromatosis tipo I. Patogenia y diagnóstico. Medisur [Internet]. 2012 Abr [citado 12 Jun 2019];10(2):128-135. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2012000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000200008&lng=es)
3. Corrales Alonso S, Morales Díaz M, Estévez López M, Díaz Borroto AL, Álvarez Vega NP, Celestrín Tápanes H. Hemocromatosis hereditaria Tipo I. Presentación de un caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2017 Ene-Feb [citado 25 Mar 2019];39(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242017000100011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000100011)

4. Brin M, Spiess J, Valverde M, Llambí L. Hemocromatosis hereditaria: debut como cirrosis compensada de diagnóstico incidental. Reporte de un caso y revisión del tema. Rev Urug Med Int [Internet]. 2019 Abr [citado 12 Jun 2019];4(1):40-48. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972019000100040&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972019000100040&lng=es). <http://dx.doi.org/10.26445/04.01.2>
5. Fernández-Delgado ND, Forrellat Barrios M, Valledor-Tristá R, Lavaut-Sánchez K, Cervera García I. Hemocromatosis hereditaria tipo I: a propósito de cuatro casos confirmados. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 Mar [citado 12 Jun 2019];30(1):59-67. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892014000100008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100008&lng=es)
6. Zúñiga Cabrera A, Orera Clemente MA. Genética de las sobrecargas férricas. An Med Interna (Madrid) [Internet]. 2002 Abr [citado 12 Jun 2019];19(4):51-57. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992002000400010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000400010&lng=es)
7. Lantigua Cruz A. Introducción a la genética médica. Fenómenos que dificultan el reconocimiento de la segregación mendeliana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004 .p.114-117.
8. Toxqui L, Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro: implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. Nutr Hosp [Internet]. 2010 Jun [citado 12 Jun 2019];25(3):350-365. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112010000300003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000300003&lng=es)
9. Grosse SD, Gurrin LC, Bertalli NA, Allen KJ. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. Genet Med [Internet]. 2017 Aug [citado 30 Oct 2018];20(4):383-389. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28771247>
10. Gharib AF, Karam RA, Pasha HF, Radwan MI, Elsayy WH. Polymorphisms of hemochromatosis, and alpha-1 antitrypsin genes in Egyptian HCV patients with and without hepatocellular carcinoma. Gene [Internet]. 2011 Dec 10 [citado 30 Oct 2018];489(2):98-102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21925577>

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 1-12-2017

Aprobado: 20-9-2018

**Elayne Esther Santana Hernández.** Centro Provincial de Genética Médica. Calle Libertad No. 301 esquina Peralejo. Holguín, Cuba. Código Postal: 80100 Teléfono: (53)24422677

[elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)

<https://orcid.org/0000-0003-0476-9792>