



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN DE GRADO

TEMA:

“Paciente masculino de 46 años de edad con Hemocromatosis Hereditaria (HH). CitoGen, Hospital Metropolitano. Quito – Ecuador. Estudio de Caso”

AUTOR PRINCIPAL:

RICHAR ALEXANDER MOSQUERA PILAGUANO

DIRECTORA DE TESIS:

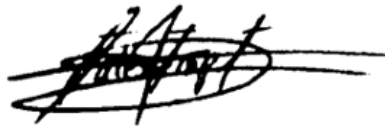
Dra. MÓNICA XIMENA RUIZ FLORES, MSc

2023

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Yo, RICHAAR ALEXANDER MOSQUERA PILAGUANO, con cédula de identidad número 1718649914, egresado de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, declaro que la tesis titulada “Paciente masculino de 46 años de edad con Hemocromatosis Hereditaria (HH). CitoGen, Hospital Metropolitano. Quito – Ecuador. Estudio de Caso” presentada para obtener el título de Médico Cirujano es totalmente original y que se han citado de forma correcta las fuentes bibliográficas utilizadas en la misma.

Atentamente,



RICHAAR ALEXANDER MOSQUERA PILAGUANO

CI: 1718649914

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación representa un significativo logro personal y profesional, y quiero dedicármelo a mí mismo con profundo orgullo y satisfacción. Cada paso dado en este camino hacia la medicina ha sido una muestra de mi inquebrantable dedicación y esfuerzo por alcanzar el conocimiento y contribuir al bienestar de los demás. A través de largas horas de estudio y perseverancia, he enfrentado desafíos y superados obstáculos, fortaleciendo mi determinación y convicción en este campo.

Una vez de niño escuche "Aunque enfrentemos desafíos en nuestro camino, con coraje y amistad, siempre encontraremos el poder para superarlos" - Digimon. Esta frase ha sido mi guía y fuente de inspiración para no rendirme y seguir adelante, incluso en momentos difíciles.

Que este trabajo sea un testimonio de mi crecimiento personal y profesional, y una muestra de mi compromiso con la excelencia y la búsqueda constante de conocimiento. Me enorgullece esta realización y me motiva a seguir avanzando en mi carrera hacia un futuro lleno de éxitos y aprendizajes.

AGRADECIMIENTO

A mis amados padres y hermanas, mi eterna gratitud por su apoyo incondicional y cariño. Su aliento y ejemplo han sido mi impulso para alcanzar mis metas académicas. Esta tesis está dedicada a ustedes con todo mi amor.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos mis compañeros, quienes se han convertido en amigos, cómplices y hermanos durante este camino. A mis mejores amigos Rafael Medina, Daniela Zambrano y Yesenia Sánchez, gracias por las horas compartidas, los trabajos en equipo y las inolvidables historias que hemos vivido juntos. Estoy agradecido de tenerlos en mi vida.

A mi compañera incondicional, Milena Valdez, gracias por tu apoyo inquebrantable y amor constante. Eres mi mayor inspiración. Tu presencia ha hecho que descubra lo extraordinario que soy. Gracias por todo tu amor y cariño.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi Directora de Tesis por su inestimable dedicación y paciencia durante todo este proceso. Su apoyo, palabras precisas y correcciones han sido fundamentales para alcanzar esta meta tan anhelada. Valoraré su guía y valiosos consejos a lo largo de mi carrera profesional. Estaré siempre agradecido por su invaluable contribución a mi formación académica.

Por último, agradezco de corazón a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por haber sido mi hogar académico durante estos años. Ha sido un desafío exigente, pero a la vez enriquecedor, que me ha permitido alcanzar mi ansiado título. Quiero expresar mi gratitud a cada directivo por su dedicado trabajo y gestión, pues gracias a su esfuerzo, se han creado las bases y condiciones necesarias para adquirir conocimientos y crecer como profesional. Esta institución ha dejado una huella imborrable en mi vida, y estoy orgulloso de haber formado parte de ella.

TABLA DE CONTENIDOS

JUSTIFICACIÓN	1
TITULO:	2
RESUMEN.	3
OBJETIVOS	5
LISTA DE ABREVIATURAS:	6
INTRODUCCIÓN	7
1. MARCO TEÓRICO.	9
2. EPIDEMIOLOGÍA.	9
3. GENÉTICA.	10
3.1. Mutación C282Y.	12
3.2. Mutación H63D.	12
3.3. Otras Mutaciones no sinónimas.	13
3.3.1. I105T.	13
3.3.2. S65C.	13
3.3.3. V272L.	14
3.3.4. G93R.	14
3.3.5. Q127H.	14
3.3.6. E277K.	14
3.3.7. V53M y V59M.	14
3.3.8. R330M.	14
4. FISIOPATOLOGÍA.	15
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	16
5.1. Variantes de Hemocromatosis.	18
5.1.1. Hemocromatosis tipo 2.	18
5.1.2. Hemocromatosis tipo 3.	18
5.1.3. Hemocromatosis Tipo 4.	18
6. FASES DE EVOLUCIÓN DE LA HEMOCROMATOSIS.	18
6.1. Fase de sobrecarga de hierro sin síntomas.	18
6.2. Fase de sobrecarga de hierro con síntomas inespecíficos.	18
6.3. Fase de enfermedad orgánica.	19
6.4. Fase de complicaciones avanzadas.	19
7. DIAGNOSTICO.	19
7.1. Pruebas bioquímicas.	19
7.2. Pruebas genéticas.	20
7.3. Biopsia hepática.	20

7.4.	Pruebas de imagen.	20
7.5.	Algoritmo diagnóstico.	21
8.	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA.	
	22	
8.1.	Sobrecarga de hierro por transfusión crónica.	22
8.2.	Hepatitis B y C.	23
8.3.	Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).	23
8.4.	La suplementación excesiva de hierro.	23
8.5.	Hiperferritinemia dismetabólica.	24
8.6.	Aceruloplasminemia hereditaria.	24
9.	TRATAMIENTO.	25
9.1.	Flebotomía terapéutica.	25
9.2.	Quelación del hierro.	25
9.3.	Tratamiento de las complicaciones.	25
9.4.	Asesoramiento genético.	25
10.	DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.	25
10.1.	Información demográfica.	25
10.2.	Antecedentes personales.	26
10.2.1.	Patológicos.	26
10.2.2.	Quirúrgicos.	26
10.2.3.	Hábitos.	26
10.2.4.	Antecedentes patológicos familiares.	26
10.3.	Motivo de consulta.	26
10.4.	Enfermedad actual.	26
10.5.	Examen físico.	27
10.6.	Asesoría genética.	27
10.7.	Exámenes Complementarios.	28
10.8.	Árbol genealógico.	28
	DISCUSIÓN.	29
	LIMITACIONES.	31
	CONCLUSIONES.	31
	RECOMENDACIONES.	32
	ANEXOS:	34
	BIBLIOGRAFÍA:	38

TABLAS:

Tabla N°1: Mutaciones y polimorfismos del gen HFE: Una mirada a las variaciones genéticas asociadas con la Hemocromatosis Hereditaria y Otros trastornos del metabolismo del hierro .. 15

Tabla N°2: Manifestaciones clínicas de la hemocromatosis hereditaria 17

Tabla N°3: Principales diagnósticos diferenciales para la Hemocromatosis Hereditaria..... 24

FIGURAS:

Figura N°1: Esquema del metabolismo del hierro..... 8

Figura N°2: Estructura del gen HFE en la región cromosómica 6p21.3 11

Figura N°3: Localización del cromosoma 6 y el gen HFE 11

Figura N°4: Principales mutaciones del gen HFE. 13

Figura N°5: Fisiopatología de la hemocromatosis hereditaria o tipo 1 166

Figura N°6: Algoritmo diagnóstico de la hemocromatosis 22

JUSTIFICACIÓN

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética caracterizada por acumulación excesiva de hierro (Fe) que provoca daño tisular. Hay 4 tipos de hemocromatosis que son fenotípicamente iguales y se diferencian por la edad de inicio de la patología y las mutaciones génicas.

Las manifestaciones clínicas pueden incluir síntomas sistémicos, enfermedad hepática, cardiomiopatía, diabetes, disfunción eréctil y artropatías. Los signos y síntomas pueden ser inespecíficos, sutiles y progresivos, por lo que los médicos deben considerar este diagnóstico cuando hay niveles elevados de ferritina, aumento de hierro plasmático e incremento del índice de saturación de transferrina, posteriormente la patología se confirma mediante un análisis genético. El tratamiento es la flebotomía, el método más simple y eficaz para eliminar el exceso de hierro, retrasa la progresión de fibrosis hepática a cirrosis e incluso, en ocasiones, revierte los cambios cirróticos lo cual prolonga la supervivencia; este tratamiento no ayuda ni previene el desarrollo de carcinoma hepatocelular. (J.P. Adam Hamilton, 2020)

El presente estudio tiene como objetivo proporcionar información clave para mejorar nuestra comprensión de la Hemocromatosis Hereditaria, incluyendo sus variantes anatómicas, manifestaciones clínicas, diagnóstico oportuno y pronóstico. A través de una investigación exhaustiva, se busca obtener una visión más completa de esta patología genética.

TITULO:

“Paciente masculino de 46 años de edad con Hemocromatosis Hereditaria (HH). CitoGen, Hospital Metropolitano. Quito – Ecuador. Estudio de Caso”

RESUMEN.

Objetivo: Describir las características clínicas, genéticas, criterios diagnósticos, manejo integral y pronóstico en este paciente con Hemocromatosis Hereditaria (HH).

Introducción: La Hemocromatosis es una enfermedad hematológica que se caracteriza por la acumulación de hierro en los tejidos. Esta patología se divide en dos tipos: la hereditaria y la secundaria. La primera se debe a una mutación genética heredada o de novo, mientras que la segunda generalmente se produce como resultado de otras condiciones médicas o factores externos siendo las más comunes la eritropoyesis ineficaz o diversas hepatopatías.

La Hemocromatosis Hereditaria es un trastorno genético común que se caracteriza por absorción inapropiadamente alta de hierro en la mucosa del intestino delgado. A nivel mundial, su incidencia es de aproximadamente 1 cada 300 personas.

Es importante destacar que el diagnóstico de la Hemocromatosis puede ser complicado, ya que los síntomas son similares a los de otras afecciones médicas. Sin embargo, la elevación persistente de las transaminasas, la detección de niveles elevados de hierro en el organismo y la identificación de mutaciones, contribuyen al diagnóstico de la enfermedad.

Entre el 85 al 90% de los pacientes con Hemocromatosis Hereditaria son homocigotos para la mutación C282Y, los demás presentan heterocigosis compuesta, es decir, poseen la mutación C282Y en un alelo y la H63D en el otro.

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico y el tratamiento precoces son fundamentales para mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

Caso Clínico: Se reporta el caso de un paciente masculino de 46 años de edad con diagnóstico de Hemocromatosis Hereditaria (HH), tratado por el Servicio de Hematología del Hospital Metropolitano y remitido a CitoGen para la asesoría genética.

Discusión: La Hemocromatosis Hereditaria (HH) es un trastorno heredado de forma autosómica recesiva que provoca una acumulación excesiva de hierro en los tejidos, dañando órganos como el corazón, el páncreas y especialmente el hígado, que puede llevar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. El diagnóstico temprano es fundamental y se basa en la presentación clínica y los resultados de las pruebas de laboratorio. La terapia de flebotomía es el tratamiento principal para eliminar el exceso de hierro del cuerpo, en los pacientes que no pueden ser sometidos a esta, se procederá con la quelación, la cual consiste en la administración de un agente quelante, como el deferoxamina, que se une al hierro en el cuerpo y lo elimina a través de la orina y las heces. (Adams Paul et al. 2018)

El caso que se presenta proporcionará una visión más completa de la genética y la evolución de la Hemocromatosis Hereditaria, contribuyendo a un mejor entendimiento de esta enfermedad, su evolución y sus complicaciones.

Palabras clave: Hemocromatosis Hereditaria, aminotransferasa, sobrecarga de hierro, gen HFE, C282Y, H63D.

ABSTRACT.

Objective: Describe the clinical and genetic characteristics, diagnostic criteria, comprehensive management, and prognosis in this patient with Hereditary Hemochromatosis (HH).

Introduction: Hemochromatosis is a hematologic disease characterized by the accumulation of iron in tissues. This condition is divided into two types: hereditary and secondary. The first is due to an inherited or de novo genetic mutation, while the second generally occurs as a result of other medical conditions or external factors, with ineffective erythropoiesis or various hepatopathies being the most common.

Hereditary Hemochromatosis is a common genetic disorder characterized by abnormally high iron absorption in the mucosa of the small intestine. Globally, its incidence is approximately 1 in every 300 individuals.

It is important to note that the diagnosis of Hemochromatosis can be challenging, as the symptoms are similar to those of other medical conditions. However, persistent elevation of transaminases, detection of elevated iron levels in the body, and identification of mutations contribute to the diagnosis of the disease.

Between 85% to 90% of patients with Hereditary Hemochromatosis are homozygous for the C282Y mutation, while the others have compound heterozygosity, meaning they have the C282Y mutation on one allele and the H63D mutation on the other.

It is essential to consider that early diagnosis and treatment are crucial to significantly improve the patient's prognosis and quality of life.

Clinical Case: We report the case of a 46-year-old male patient diagnosed with Hereditary Hemochromatosis (HH), treated by the Hematology Department of the Metropolitan Hospital and referred to CitoGen for genetic counseling.

Discussion: Hereditary Hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive inherited disorder that causes excessive iron accumulation in tissues, damaging organs such as the heart, pancreas, and especially the liver, which can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Early diagnosis is crucial and is based on clinical presentation and laboratory test results. Phlebotomy therapy is the main treatment for removing the excess iron from the body. In patients who cannot undergo phlebotomy, chelation therapy will be administered, which involves the administration of a chelating agent, such as deferoxamine, that binds to iron in the body and eliminates it through urine and feces. (Adams Paul et al., 2018)

The presented case will provide a more comprehensive understanding of the genetics and progression of Hereditary Hemochromatosis, contributing to a better understanding of this disease, its evolution, and its complications..

Keywords: Hereditary Hemochromatosis, aminotransferase, iron overload, HFE gene, C282Y, H63D.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Describir las características clínicas, genéticas, criterios diagnósticos, manejo integral y pronóstico en este paciente con Hemocromatosis Hereditaria (HH).

Objetivos Específicos.

- Determinar la historia natural, el manejo integral y pronóstico en nuestro paciente con Hemocromatosis Hereditaria (HH).
- Investigar los métodos adecuados para un diagnóstico certero y oportuno para la Hemocromatosis Hereditaria (HH) en Ecuador.
- Identificar las complicaciones que se asocian con la historia natural de la Hemocromatosis Hereditaria (HH).

LISTA DE ABREVIATURAS:

ALT: Alanine Aminotransferase (Alanina Aminotransferasa).

AST: Aspartate Aminotransferase (Aspartato Aminotransferasa).

DCYTB: Cytochrome b-245, beta polypeptide (Citocromo b-245, subunidad beta).

DM: Diabetes Mellitus.

EHGNA: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Enfermedad Hepática No Alcohólica).

Fe: Hierro.

HFE: Hemochromatosis Protein (Proteína de Hemocromatosis).

HH: Hereditary Hemochromatosis (Hemocromatosis Hereditaria).

HTA: Hipertensión Arterial.

Ireg1: Iron-Regulated Transporter 1 (Transportador Regulado por Hierro 1).

Mtp1: Metallothionein 1 (Metalotioneína 1).

RM: Resonancia Magnética.

SLC40A1: Solute Carrier Family 40 Member 1 (Miembro 1 de la Familia 40 de Transportadores de Solutos).

TC: Tomografía Computarizada.

TSAT: Transferrin Saturation (Saturación de Transferrina).

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la Hepatitis C.

Abreviaciones de genes

C282Y: Mutación Cisteína a Tirosina en la posición 282 del gen HFE.

I105T: Mutación Isoleucina a Treonina en la posición 105 del gen HFE.

V272L: Mutación Valina a Leucina en la posición 272 del gen HFE.

G93R: Mutación Glicina a Arginina en la posición 93 del gen HFE.

Q127H: Mutación Glutamina a Histidina en la posición 127 del gen HFE.

E277K: Mutación Glutamato a Lisina en la posición 277 del gen HFE.

R330M: Mutación Arginina a Metionina en la posición 330 del gen HFE.

V53M: Mutación Valina a Metionina en la posición 53 del gen HFE.

V59M: Mutación Valina a Metionina en la posición 59 del gen HFE.

H63D: Mutación Histidina a Aspartato en la posición 63 del gen HFE.

S65C: Mutación Serina a Cisteína en la posición 65 del gen HFE.

INTRODUCCIÓN.

El hierro es un mineral fundamental para el crecimiento y desarrollo del organismo humano. El cuerpo lo utiliza para producir dos proteínas esenciales: la hemoglobina presente en los glóbulos rojos y la mioglobina que se encuentra en el tejido, ambas se encargan de transportar oxígeno a los pulmones y músculos respectivamente. Es importante destacar que la ingesta insuficiente de hierro provoca anemia microcítica hipocrómica, caracterizada por la disminución en el número de glóbulos rojos en sangre o de la hemoglobina, lo que reduce la capacidad de oxigenar los tejidos del cuerpo. Por otro lado, un exceso de hierro en el organismo, como en el caso de la Hemocromatosis Hereditaria, puede provocar daños en los órganos y complicaciones graves, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. El organismo también necesita hierro para producir hormonas y tejido conectivo.

Es importante tener en cuenta que en la dieta diaria podemos encontrar alrededor de 15 mg de hierro, de los cuales sólo se absorben 1 a 2 mg. Por lo tanto, es primordial mantener un equilibrio adecuado en la ingesta de hierro para garantizar el funcionamiento óptimo del organismo. (Musso GC, 2019)

Un hombre adulto que pesa 70 kg tiene alrededor de 4 gramos de hierro total en su cuerpo; 2,5 g circulan como hemoglobina en los glóbulos rojos; aproximadamente 1 g (15 mg/kg) se deposita como ferritina y hemosiderina; 0,3 g se encuentran en mioglobina y enzimas respiratorias, y 120 mg (3% del total) circulan unidos a la transferrina. (Camaschela C, 2019)

Para entender el metabolismo del hierro y las patologías relacionadas, como la deficiencia o el exceso del mismo, es esencial comprender el papel de las principales proteínas involucradas.

- La transferrina (Tf) es la responsable del transporte del hierro en el plasma.
- La ferritina (Ft) actúa como almacenamiento de hierro celular.
- La ferroportina (Ireg1, SLC40A1, Mtp1) es un exportador de hierro celular y es crucial en ciertos tipos de hemocromatosis hereditaria.
- La hepcidina es una reguladora clave de la absorción intestinal del hierro y es esencial en el desarrollo de la hemocromatosis.

La dieta equilibrada nos proporciona dos tipos de hierro: el hierro hemo, que se encuentra en productos cárnicos y es más soluble, y el hierro no hemo, que se encuentra en vegetales y algunos granos, pero no es tan soluble. Para que el cuerpo absorba el hierro no hemo de manera efectiva, se necesita la presencia de ácido gástrico. La absorción del hierro tiene lugar en el duodeno y la región superior del yeyuno a través de un transportador no selectivo específico denominado DMT-1. Una vez dentro del enterocito, el hierro férrico (Fe⁺³) se reduce a hierro ferroso (Fe⁺²) por la acción de la enzima citocromo duodenal (DCYTB).

Una vez dentro del enterocito, el hierro tiene la posibilidad de almacenarse o liberarse. En este momento entran en juego dos proteínas de suma importancia, la ferritina en el caso de almacenamiento y la ferroportina para su liberación en la membrana basolateral. Es fundamental conocer que el hierro no puede circular de manera libre ya que es tóxico y origina estrés oxidativo celular, por lo tanto, es transportado hacia los tejidos por la transferrina, la cual se puede unir máximo a 2 moléculas de hierro.

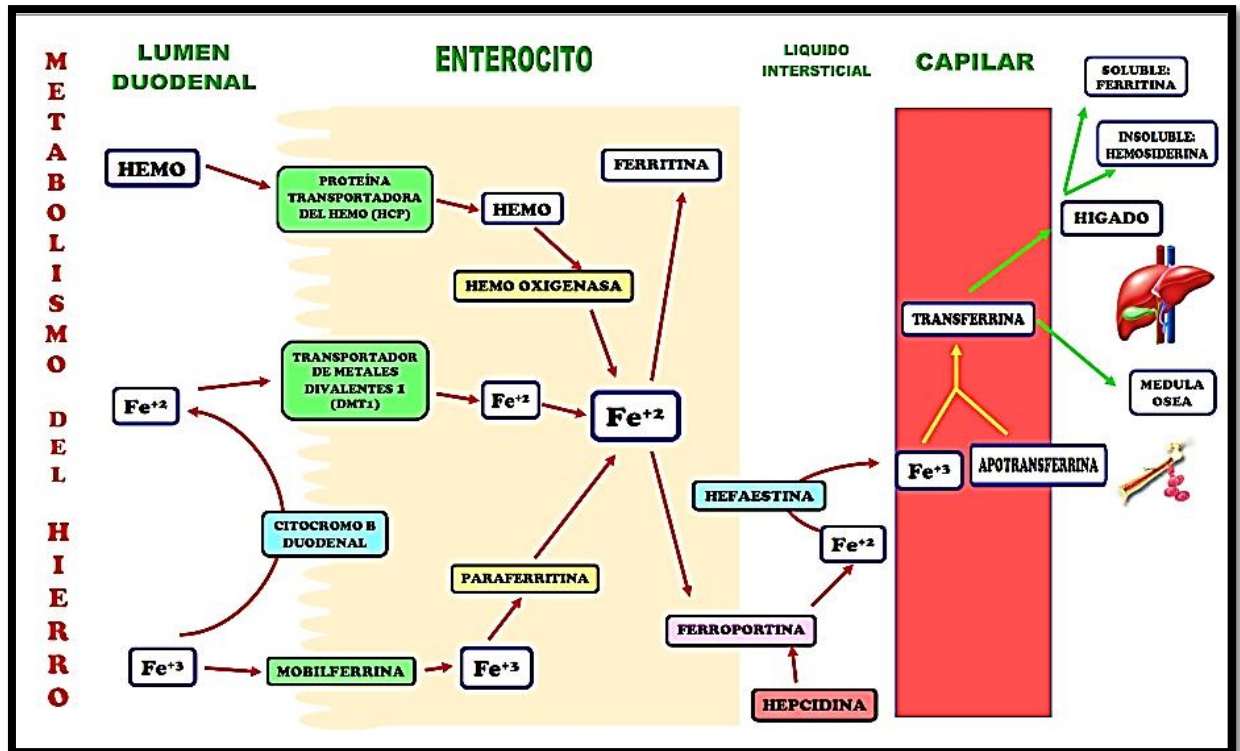
La hepcidina desempeña un papel fundamental como regulador principal en el metabolismo del hierro ya que controla la degradación de la ferroportina, proteína encargada de la exportación de hierro celular hacia la circulación sanguínea.

Cuando el organismo tiene niveles normales o elevados de hierro, la hepcidina inhibe a la ferroportina en los enterocitos y los macrófagos, bloqueando de esta forma la liberación de hierro;

otra función importante adicional de la hepcidina es modular la expresión de la DMT-1 en el enterocito. (Conway D, 2019)

Cuando todas las moléculas de ferroportina, por exceso de hierro en el organismo, están cargadas, este comienza a almacenarse de forma patológica como hemosiderina; este mecanismo es de suma relevancia en la expresión clínica de un paciente con exceso de hierro sérico. (Casmascella MD.,2020)

Figura N°1: Esquema del metabolismo del hierro.



Tomado de Villanueva J.W. (2023). Metabolismo del Hierro. Recuperado de: <https://www.udocz.com/apuntes/486134/metabolismo-del-hierro>

1. MARCO TEÓRICO.

En 1865, Trousseau describió por primera vez la Hemocromatosis en un paciente de 28 años con diabetes severa y en el examen físico notó su apariencia bronceada y el oscurecimiento de su pene. Tras la muerte del paciente, se llevó a cabo la autopsia reveló un hígado extremadamente grande, denso y granuloso, que no se perforaba con facilidad y crujía al cortarse en lugar de tener una superficie lisa, como es habitual.

Sheldon, en su artículo de Hemocromatosis publicado en “Oxford Medical Publications” en 1935, fue el primero en proponer que la enfermedad era de origen hereditario. El autor revisó las referencias de otros 14 investigadores que presentaban casos de Hemocromatosis con base hereditaria. Aunque la transmisión genética de la enfermedad fue objeto de controversia durante varias décadas, Simon y sus colaboradores demostraron en 1976 una fuerte asociación entre la Hemocromatosis y el alelo HLA-A3, estableciendo así que el gen responsable de la enfermedad estaría ubicado en el locus HLA-A del brazo corto del cromosoma 6 (6p). En 1996, Feder y sus colegas describieron un gen candidato para la HH, el gen HFE, y dos mutaciones relacionadas con la enfermedad: la C282Y, responsable de la mayoría de los casos, y la H63D implicada en un estado heterocigoto compuesto con la mutación C282Y, en un pequeño porcentaje de pacientes (Pérez, J. 2020).

Históricamente, la Hemocromatosis se diagnosticaba basándose en las características clásicas de la cirrosis, como pigmentación de la piel, diabetes y artralgia, lo que llevó a describir la enfermedad como una alteración muy rara, con una frecuencia de un caso en 20,000 personas. No obstante, estudios de autopsias han revelado una frecuencia más alta, entre 1 y 2 casos por cada 1,000 personas. Los estudios de cribado poblacional han establecido una prevalencia de la enfermedad, de un caso por cada 300 personas (Adams et al., 2020).

En el año 2023, los avances en genética y técnicas para la detección de Hemocromatosis han posibilitado la identificación temprana de la enfermedad en individuos con mayor predisposición, como aquellos que tienen antecedentes familiares de la patología.

Además, se han desarrollado nuevas terapias para tratar la Hemocromatosis y prevenir el daño a los órganos. Esto incluye el tratamiento con flebotomía, que consiste en la eliminación regular de sangre para reducir los niveles de hierro en el cuerpo.

A pesar de que la Hemocromatosis sigue siendo una patología poco frecuente, es crucial que las personas que tienen antecedentes familiares o experimentan síntomas relacionados con la acumulación de hierro en el cuerpo se sometan a pruebas de diagnóstico y busquen tratamiento en caso de confirmarse la enfermedad. Gracias a los avances en la detección y terapia de la Hemocromatosis, se espera que la calidad de vida de aquellos afectados por esta condición mejore notablemente en un futuro próximo.

2. EPIDEMIOLOGÍA.

La Hemocromatosis es más común en personas de ascendencia europea, estudios recientes han demostrado que también se presenta en otras poblaciones. Según una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2020, la prevalencia de la mutación C282Y del gen HFE en la población general a nivel mundial es del 1,6%, con una variabilidad regional importante (Pavord et al., 2020). Otro estudio realizado en 2021 en China encontró que la prevalencia de portadores de la mutación C282Y era del 0,57% en la población general y del 4,7% en la población de etnia Han (Yang et al., 2021).

En cuanto a la epidemiología de la Hemocromatosis en Ecuador, un estudio publicado en 2020 evaluó la frecuencia de las mutaciones del gen HFE en una muestra de 190 pacientes con enfermedad hepática crónica en Quito. Los resultados mostraron que la mutación C282Y estaba presente en el 4,2% de los pacientes y la mutación H63D en el 24,2%, indicando una alta frecuencia de portadores de mutaciones del gen HFE en la población ecuatoriana (Vinueza-Veloz et al., 2020). Otro estudio más reciente, publicado en 2021, analizó la prevalencia de las mutaciones del gen HFE en una muestra de 495 donantes de sangre de la ciudad de Guayaquil. Encontraron una frecuencia de portadores de mutaciones del gen HFE del 3,8% para C282Y y del 20,6% para H63D (Castro-Vega et al., 2021).

La prevalencia en España se estima en aproximadamente 1 de cada 227 personas, según el estudio realizado por Ropero et al. en 2018 (Ropero et al., 2018). Esta evaluación se fundamentó en datos genéticos recopilados de más de 20,000 individuos. En general, se calcula que alrededor del 4% de la población es portadora de la mutación C282Y. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad clínica es mucho menor, afectando aproximadamente al 0.5% de la población.

Es importante destacar que no todas las personas que portan las mutaciones del gen HFE desarrollan la enfermedad, y que la Hemocromatosis también puede ser causada por alteraciones en otros genes. Además, la Hemocromatosis puede presentarse de diversas formas, como la Hemocromatosis Hereditaria, la Hemocromatosis secundaria y la sobrecarga de hierro por transfusiones.

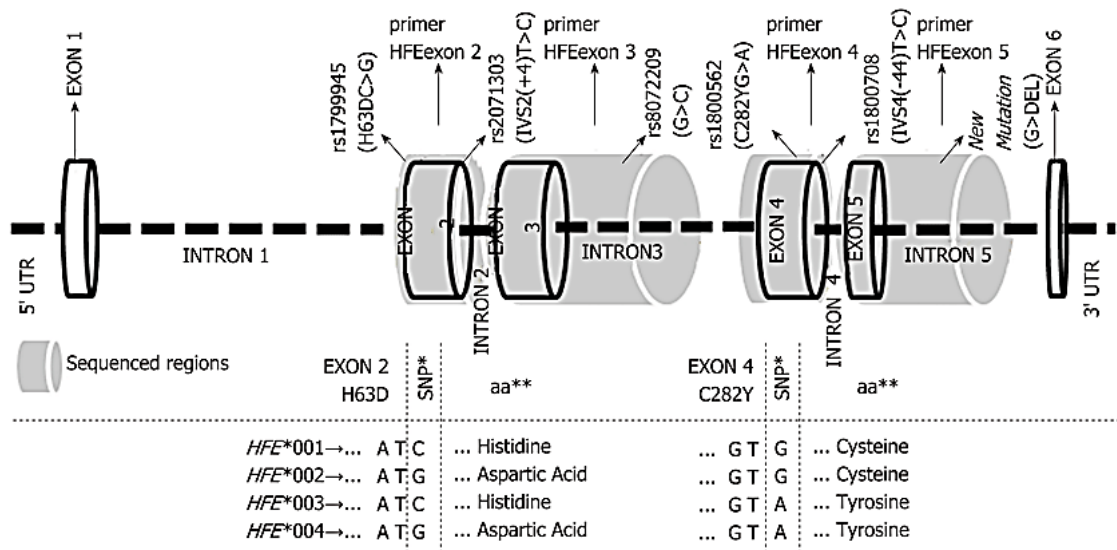
En conclusión, la prevalencia de la Hemocromatosis varía significativamente en diferentes poblaciones a nivel mundial. En Ecuador, existen estudios recientes que indican una alta frecuencia de portadores heterocigotos de mutaciones del gen HFE, lo que sugiere la necesidad de seguir investigando y sensibilizando sobre la enfermedad a la población en riesgo.

3. GENÉTICA.

La Hemocromatosis Hereditaria es una enfermedad genética que se caracteriza por una acumulación excesiva de hierro en el cuerpo. La variante más frecuente de esta enfermedad se encuentra asociada a mutaciones en el gen HFE.

El gen HFE está compuesto por 7 exones, se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 en la región 21 (6p21.3). Codifica para una proteína transmembranosa de 343 aminoácidos que posee dos dominios extracelulares funcionales: una región con dos hélices alfa ($\alpha 1$ y $\alpha 2$) y un dominio tipo inmunoglobulina que se une a la $\beta 2$ -microglobulina ($\alpha 3$).

Figura N°2: Estructura del gen HFE en la región cromosómica 6p21.3.



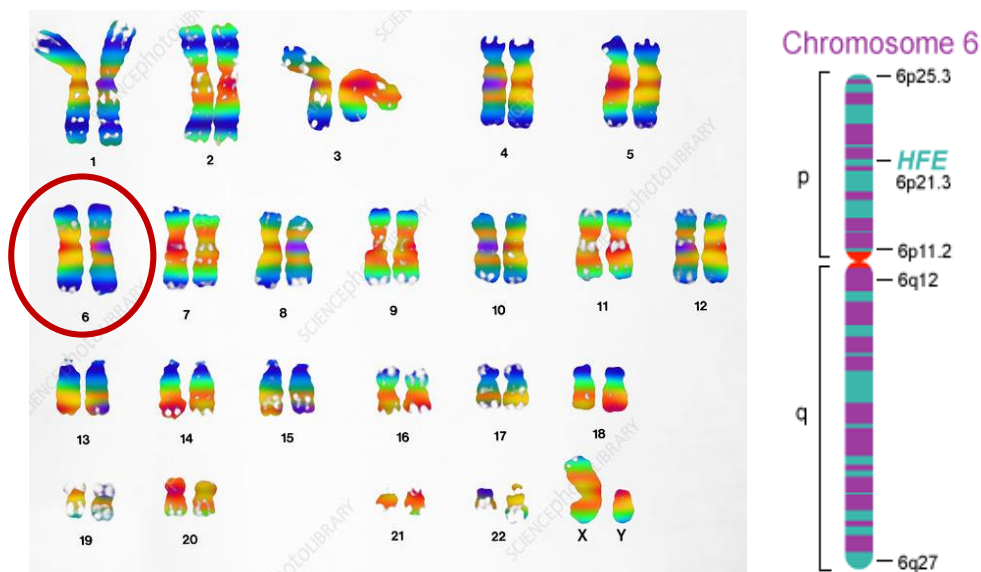
*Single Nucleotide Polymorphism

**Aminoacid

Tomado de Campos, Wagner & Massaro et al. (2019). Comprehensive analysis of HFE gene in hereditary hemochromatosis and in diseases associated with acquired iron overload. *World Journal of Hepatology*. 11. 186-198. 10.4254/wjh.v11.i2.186.

Las mutaciones más comunes identificadas en el gen HFE se encuentran estrechamente asociadas con la HH. Una de las más frecuentes es la C282Y, que se localiza en el exón 4 del gen HFE. Otra, de similar relevancia, denominada H63D se encuentra en el exón 2 del gen. Estas mutaciones provocan cambios en la función normal de la proteína HFE, aunque también se han identificado otras mutaciones en genes relacionados con el metabolismo del hierro.

Figura N°3: Localización del cromosoma 6 y el gen HFE.



Tomado de Asociados de biofoto / biblioteca de fotos de ciencia (2023). Micrografía mejorada en color de un cariotipo de complemento completo (22 pares + XY) de cromosomas masculinos (humanos) normales. Recuperado de: <https://www.sciencephoto.com/media/619613/view/normal-male-karyotype>

3.1. Mutación C282Y.

En el gen HFE hay un cambio específico de guanina (G) a adenina (A) en el nucleótido 845 del exón 4, lo que se expresa como una mutación con sentido erróneo que permuta el aminoácido cisteína (Cys) por tirosina (Tyr) en la posición 282 de la proteína (C282Y). La mutación C282Y afecta un residuo que está involucrado en la formación de un puente disulfuro en el dominio α -3, que se encuentra conservado en las proteínas del complejo de histocompatibilidad o MHC de clase I.

La descripción y caracterización de esta mutación se realizó por primera vez en 1996 por Feder y colaboradores en un estudio en el que se identificó el gen HFE, también conocido como HLA-H o cDNA 24.

Además de su implicación directa en la Hemocromatosis Hereditaria, la mutación C282Y ha sido objeto de estudios como posible factor de riesgo para otras enfermedades. Por ejemplo, en 2019 en "The American Journal of Clinical Nutrition" encontró una asociación entre la mutación C282Y y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en poblaciones europeas (Ahluwalia et al., 2019).

Por otro lado, un estudio publicado en 2018 en "The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism" mostró una posible relación entre la mutación C282Y y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Los resultados indicaron que los portadores de la mutación C282Y tenían un mayor riesgo de desarrollar EHGNA, especialmente en presencia de sobrepeso y obesidad (Adams et al., 2018).

3.2. Mutación H63D.

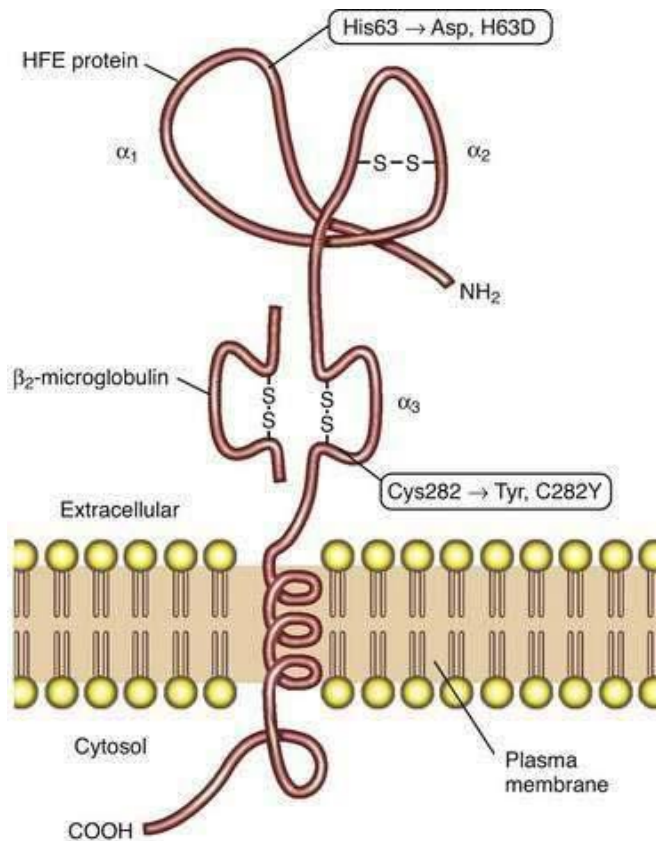
La mutación H63D implica un cambio específico de citosina (C) a guanina (G) en el nucleótido 187 del exón 2 del gen HFE. Esta mutación da por resultado la sustitución del aminoácido histidina (His) por aspartato (Asp) en la posición 63 de la proteína HFE.

En una publicación del 2018 en la revista "Blood Cells, Molecules & Diseases" titulado "Genetic mutations and iron overload in patients with hereditary hemochromatosis: impact on clinical presentation and response to phlebotomy", se investigó la relación entre distintas mutaciones genéticas y la sobrecarga de hierro en pacientes con Hemocromatosis Hereditaria. Durante el análisis, se identificó como principal la mutación H63D (Hamdi-Roze et al., 2018).

Existen varios estudios que respaldan la posible implicación de la mutación H63D en la enfermedad. Por ejemplo, Beutler (1997) examinó la correlación entre la mutación H63D y la saturación de transferrina en un artículo publicado en "Blood Cells, Molecules & Diseases". El autor encontró que la mutación H63D estaba asociada con un incremento en el porcentaje de individuos con saturación de transferrina mayor o igual al 45% (Beutler, 1997).

Además, Arya et al. (1999) también investigaron la relación entre la mutación H63D y la saturación de transferrina en un estudio publicado en el "Journal of Medical Genetics". Los investigadores encontraron una asociación entre la mutación H63D y un mayor porcentaje de individuos con saturación de transferrina igual o superior al 45% (Arya et al., 1999).

Figura N°4: Principales mutaciones del gen HFE.



Tomado de Bruce R. Bacon, Robert S. Britton (2011). Hemochromatosis and Iron Storage Disorders. <https://doi.org/10.1002/9781119950509.ch30>

3.3. Otras Mutaciones no sinónimas.

Aparte de las principales mutaciones genéticas, C282Y y H63D, existen otras que ocasionan una alteración en la secuencia de aminoácidos llamadas mutaciones no sinónimas o con sentido equivocado. Algunas de estas, han sido detectadas en individuos con exceso de hierro en el organismo, mientras que otras aún no han sido definitivamente vinculadas a dicha enfermedad y podrían corresponder a variantes genéticas comunes o polimorfismos.

3.3.1. I105T.

La mutación I105T se caracteriza por una transición de timina (T) a citosina (C) en la posición 314 del exón 2 del gen HFE, produciendo la sustitución del aminoácido isoleucina (Ile) por triptófano (Trp) (Merryweather-Clarke et al., 2018; Costa et al., 2021). Estudios recientes han vinculado esta mutación con la sobrecarga de hierro y la Hemocromatosis. Algunas investigaciones sugieren que la presencia de la mutación I105T puede estar asociada con un mayor riesgo de acumulación de hierro en ciertos individuos (Hayden et al., 2019; Porto)

3.3.2. S65C.

La mutación S65C es una variante genética ubicada en el exón 2 del gen HFE, que se caracteriza por la sustitución del nucleótido 193 Adenina (A) por Timina (T), esto cambia la serina (Ser) a cisteína (Cys) (Adams et al., 2019; McLaren et al., 2020). Investigaciones actuales de esta mutación indican la posible asociación con la sobrecarga de hierro y la HH. Algunos informes sugieren que la presencia de la mutación S65C puede aumentar el riesgo de acumulación de hierro en poblaciones específicas (Pelucchi et al., 2018; Pita et al., 2022). Sin embargo, es importante destacar que aún hay debate en la comunidad científica sobre la relevancia clínica de esta variante y se requieren más estudios para comprender su papel preciso en la patogénesis (Wagner et al., 2021; Lanzara et al., 2022).

3.3.3. V272L.

La mutación V272L es una sustitución de la Guanina (G) por Timina (T) que ocurre en el exón 4 en el nucleótido 814 del gen HFE y conlleva un cambio de valina (Val) a leucina (Leu) en la posición 272 de la proteína (Sampietro et al., 2018; Aguilar-Martinez et al., 2021). Varios estudios han examinado esta mutación en relación con la sobrecarga de hierro y la HH.

3.3.4. G93R.

La mutación G93R es una variante genética con sentido equivocado que se produce debido a una transversión de guanina (G) a citosina (C) en el nucleótido 277 del cDNA del gen HFE, en el exón 2. Este cambio da como resultado en una sustitución del aminoácido glicina (Gly) por arginina (Arg) en la posición 93 de la proteína. (Barton et al., 2019; Santos et al., 2021). Investigaciones recientes han demostrado el impacto de esta mutación. (Seckington et al., 2018; Brudevold et al., 2022). Estos hallazgos sugieren que la mutación G93R puede tener un efecto patogénico en el metabolismo del hierro (Adams et al., 2020; Hattangady et al., 2023).

3.3.5. Q127H.

La mutación Q127H es el resultado de una sustitución nucleotídica de adenina (A) por citosina (C) en la posición 37 exón 3 del gen HFE, lo que lleva a un cambio del aminoácido glutamina (Gln) por histidina (His) (Merryweather-Clarke et al., 2018; Costa et al., 2021). Investigaciones recientes han analizado esta mutación y su relación con la sobrecarga de hierro y la enfermedad de la Hemocromatosis. Se ha observado que la presencia de la mutación Q127H puede estar asociada con un mayor riesgo de acumulación de hierro en determinados individuos (Hayden et al., 2019; Porto et al., 2022).

3.3.6. E277K.

El polimorfismo E277K se localiza en el nucleótido 829 exón 4 del gen HFE y se caracteriza por una transición de guanina (G) a adenina (A), lo que lleva a una sustitución de aminoácidos no equivalentes: ácido glutámico (Glu) por lisina (Lys) (Cox et al., 2019; Ribeiro et al., 2021). Varios estudios han investigado este polimorfismo en relación con la susceptibilidad a enfermedades y trastornos relacionados con el metabolismo del hierro. Se ha observado que la presencia de la variante E277K puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro en algunos pacientes (Santos et al., 2020; Bento et al., 2022).

3.3.7. V53M y V59M.

Las mutaciones V53M (157G→A) y V59M (175G→A) dan por resultado la sustitución de aminoácidos equivalentes, específicamente de una valina (Val) por una metionina (Met), debido a la transición de guanina (G) a adenina (A) en el exón 2 del gen HFE. En un estudio realizado en Sudáfrica, se identificó la mutación V53M en 8 de 458 controles de población negra y bushmana, mientras que la mutación V59M se encontró en un único caso entre 102 controles caucásicos en la misma población (de Villiers et al., 1999a). Estos dos cambios ocurren en un residuo aminoacídico conservado en humanos, ratones y ratas, pero aún no se ha determinado si alguno de ellos desempeña algún papel en el control del metabolismo del hierro (de Villiers et al., 1999a). La mutación V272L puede estar asociada con un mayor riesgo de acumulación de hierro en un porcentaje de personas (Bulaj et al., 2019; Schmitt et al., 2022).

3.3.8. R330M.

La mutación R330M se refiere a la sustitución de una arginina (Arg) por una metionina (Met) en una posición conservada en el nucleótido 989 exón 4 del gen HFE, y se produce debido a la transversión de una guanina (G) por una timina (T). Esta mutación fue identificada en un paciente con HH que era negativo para las mutaciones H63D y C282Y, en el cual no se encontraron otras mutaciones. En un estudio realizado por Villiers et al. en 1999, esta variante no se encontró presente en 40 controles. Hasta el momento, no se ha investigado a fondo el papel de esta mutación en el metabolismo del hierro.

Tabla N°1: Mutaciones y polimorfismos del gen HFE: Una mirada a las variaciones genéticas asociadas con la Hemocromatosis Hereditaria y Otros trastornos del metabolismo del hierro.

MUTACIÓN	NUCLEÓTIDO	AMINOÁCIDOS	DESCRIPCIÓN
C282Y	845 exón 4	Cys → Tyr	845G → A
H63D	187 exón 2	His → Asp	187C → G
I105T	314 exón 2	Ile → Trp	314T → C
S65C	193 exón 2	Ser → Cys	193A → T
V272L	814 exón 4	Val → Leu	814G → T
G93R	277 exón 2	Gly → Arg	277G → C
Q127H	37 exón 3	Gln → Hys	37A → C
E277K	829 exón 4	Glu → Lys	829G → A
V53M	157 exón 2	Val → Met	157G → A
V59M	175 exón 2		175G → A
R330M	989 exón 4	Arg → Met	989G → T

Elaborada por Richar Mosquera (2023).

4. FISIOPATOLOGÍA.

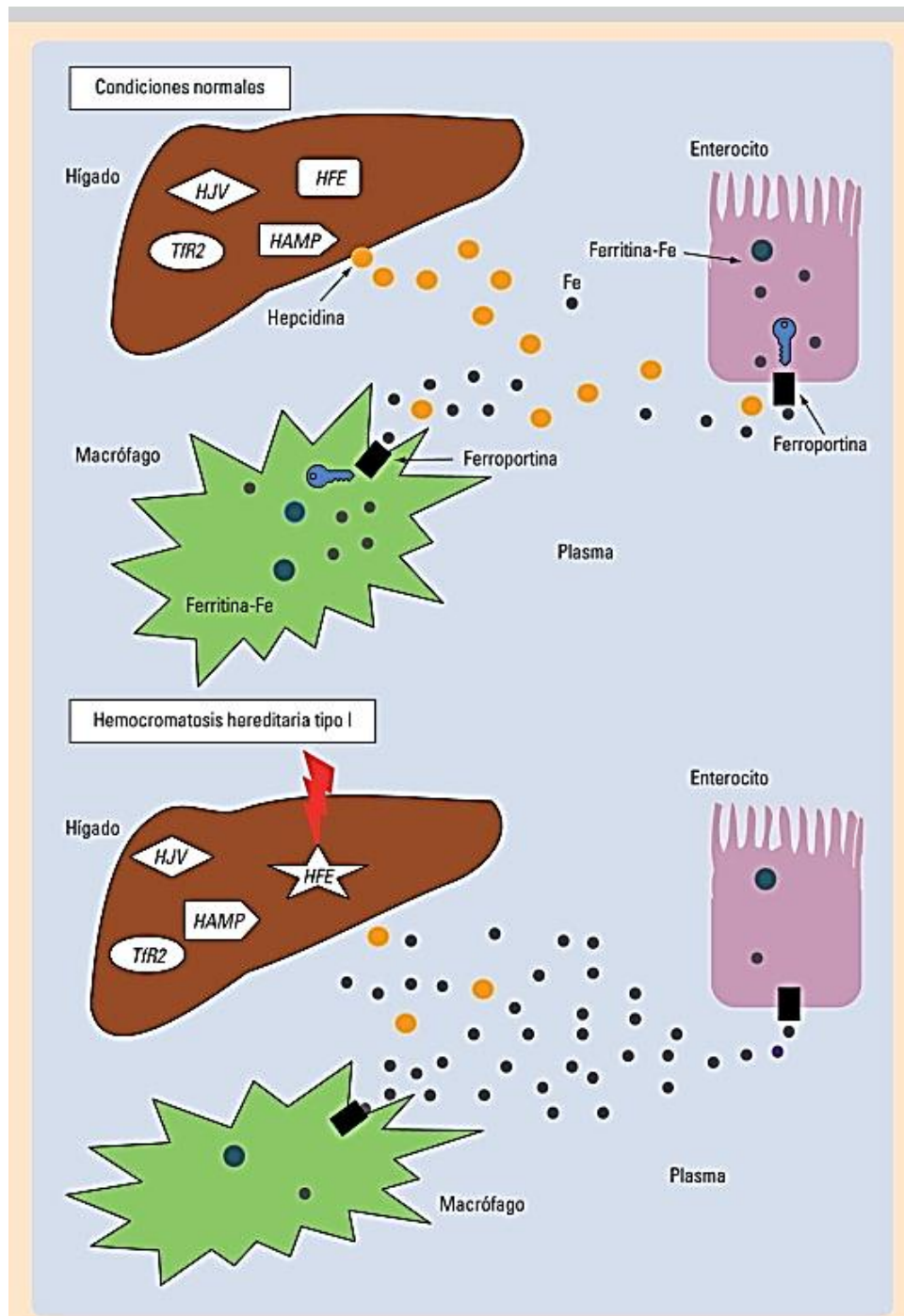
La Hemocromatosis Hereditaria (HH) es una enfermedad genética que se caracteriza por una anomalía en la producción hepática de hepcidina, la principal hormona reguladora del hierro en el cuerpo. La hepcidina determina la cantidad de hierro que se absorbe de la dieta y se libera en el cuerpo desde los lugares de almacenamiento (Ganz & Nemeth, 2012). Como resultado de la disminución de la producción de hepcidina, el hierro proveniente de la luz duodenal no puede regularse adecuadamente en su exportación a través de la ferroportina, una proteína esencial para la exportación de hierro de las células. Esto lleva a una absorción excesiva de hierro en los enterocitos y su posterior transporte hacia la sangre (Fleming & Bacon, 2020).

Normalmente, el hierro se transporta en la sangre unido a la transferrina, una proteína de unión al hierro. En condiciones fisiológicas, aproximadamente un tercio de la capacidad de unión a hierro de la transferrina se satura. Sin embargo, en la hemocromatosis hereditaria, no solo se satura la capacidad portadora de hierro por la transferrina al 100%, sino que también se encuentra un exceso de hierro libre en la sangre (Bridle et al., 2018).

El hierro puede ingresar a los hepatocitos y a las células del hígado de dos formas: como hierro unido a la transferrina a través del receptor 1 de la transferrina (TfR1), o como hierro libre a través de una vía de entrada que aún no se conoce con precisión (Hentze et al., 2010). En ausencia de la inhibición normal de la hepcidina, la ferroportina, que es responsable de la exportación de hierro fuera de las células, se vuelve muy activa en la Hemocromatosis Hereditaria, lo que resulta en una mayor exportación de hierro (Barton & Edwards, 2017).

Sin embargo, debido a la entrada abrumadora de hierro libre en los hepatocitos, la capacidad de almacenamiento y exportación de hierro se ve superada, lo que lleva a una acumulación excesiva de hierro en el cuerpo en la Hemocromatosis Hereditaria (Adams et al., 2018) (Figura N°4).

Figura N°5: Fisiopatología de la hemocromatosis hereditaria o tipo 1.



Tomada de Ortiz Polo, I. (2016). Hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategy. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70442-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70442-0)

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Antiguamente, se creía que la Hemocromatosis Hereditaria no presentaba síntomas hasta que se producían daños en los órganos. Actualmente sabemos que los síntomas y signos iniciales de la patología son inespecíficos y producen daños graduales y sutiles en diferentes órganos. Las pruebas de laboratorio relacionadas con la sobrecarga de hierro y la función hepática muestran valores patológicos aún antes de la aparición de los síntomas (Tabla N°2).

Existen diferentes tipos de Hemocromatosis, nos enfocaremos en la Hemocromatosis Hereditaria, también conocida como hemocromatosis tipo 1 o HH.

- La principal manifestación clínica de la Hemocromatosis Hereditaria es la acumulación excesiva de hierro en los tejidos. Esta sobrecarga de hierro afecta a diferentes órganos como el hígado, el corazón, el páncreas, las articulaciones y la piel (Barton, J.C., et al. 2016).
- La sobrecarga de hierro en el corazón puede provocar cardiomiopatía, que se manifiesta como insuficiencia y/o arritmia cardíaca (European Association for the Study of the Liver, 2018).
- En la Hemocromatosis tipo 1, en la mayoría de pacientes, hay hepatomegalia, cirrosis y, en casos avanzados, insuficiencia del hígado (Porto et al., 2017).
- Se ha observado una asociación entre la Hemocromatosis Hereditaria y la diabetes mellitus. La sobrecarga de hierro en el páncreas puede llevar a la disfunción de las células beta y al desarrollo de diabetes mellitus.
- Tanto hombres como mujeres muestran de manera frecuente hipogonadismo con disminución de la libido, disfunción eréctil en los hombres y amenorrea en las mujeres.
- La acumulación de hierro en las articulaciones puede causar una artropatía caracterizada por dolor, inflamación y rigidez articular. Ésta se denomina "artropatía por hemocromatosis" o "artropatía de bronce" (European Association for the Study of the Liver, 2018).
- Otro signo es la hiperpigmentación cutánea, especialmente en áreas expuestas al sol como el cuello, las manos y la cara (Adams et al., 2018).

Tabla N°2: Manifestaciones clínicas de la hemocromatosis hereditaria.

Cutáneas	Hepáticas	Endocrinológicas	Articulares	Cardiacas	Otras
Hiperpigmentación: Bronceada o grisácea.	Hepatomegalia.	Diabetes mellitus tipo 2.	Artralgias.	Insuficiencia cardíaca.	Fatiga y debilidad.
Atrofia y pérdida de vello.	Cirrosis.	Problemas sexuales: Impotencia, infertilidad, disminución de la libido.	Artritis.	Miocardopatía dilatada.	Dolor abdominal.
	Esplenomegalia.	Amenorrea.	Seudogota.	Arritmias	Pérdida de peso inexplicada.
		Atrofia testicular.			

Elaborado por Richar Mosquera (2023).

5.1. Variantes de Hemocromatosis.

5.1.1. Hemocromatosis tipo 2.

Según una revisión de la literatura científica publicada en 2019, el tipo 2 de Hemocromatosis se caracteriza por la presencia de hepatomegalia progresiva, es decir, un aumento gradual del tamaño del hígado debido a la acumulación excesiva de hierro. Además, se ha documentado hipogonadismo hipogonadotrópico en estos pacientes, lo cual implica un trastorno hormonal con niveles bajos de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), responsables de regular la función reproductiva (Pietrangelo, A. 2019).

5.1.2. Hemocromatosis tipo 3.

Un estudio reciente publicado en 2018 menciona que la Hemocromatosis tipo 3 presenta manifestaciones clínicas similares a las observadas en la tipo 1. Estos síntomas y signos pueden incluir hepatomegalia, alteraciones en los niveles de hierro y saturación de transferrina, así como también complicaciones hepáticas y otras manifestaciones relacionadas con la sobrecarga de hierro (Camaschella, C., & Roetto, A. 2018).

5.1.3. Hemocromatosis Tipo 4.

Un artículo científico de revisión publicado en 2021 menciona que la Hemocromatosis tipo 4 se caracteriza por un aumento de la ferritina sérica desde una edad temprana, pero la saturación de transferrina puede ser normal o baja en las etapas iniciales. No obstante, a medida que los pacientes envejecen, se evidencia una saturación progresiva de la transferrina. Además, se ha observado que las manifestaciones clínicas de la enfermedad tipo 4 son generalmente menos severas en comparación con la tipo 1, siendo la hepatopatía modesta y la anemia leve las características comunes (Adams, P.C., et al. 2021).

6. FASES DE EVOLUCIÓN DE LA HEMOCROMATOSIS.

Es importante tener en cuenta que la progresión de la enfermedad puede variar de un paciente a otro y no todos los individuos seguirán estas fases en el mismo orden o con la misma rapidez. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son fundamentales para prevenir o retrasar la aparición de complicaciones

6.1. Fase de sobrecarga de hierro sin síntomas.

En esta fase temprana de la enfermedad, los niveles de hierro en el cuerpo comienzan a acumularse, pero el paciente generalmente no presenta síntomas notables. Los niveles de ferritina y transferrina están elevados, indicando una sobrecarga de hierro.

Según Kowdley et al. (2019), durante esta fase, los pacientes con Hemocromatosis pueden presentar niveles elevados de ferritina en suero, que es un marcador de la carga de hierro. Además, los niveles de transferrina también pueden estar elevados, lo que sugiere una mayor capacidad de transporte de hierro.

6.2. Fase de sobrecarga de hierro con síntomas inespecíficos.

A medida que progresa la acumulación de hierro, pueden aparecer síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad, dolor articular y abdominal con pérdida de peso inexplicada. Los niveles de ferritina y transferrina siguen siendo altos.

Vélez et al. (2018) mencionan que los síntomas inespecíficos en esta fase pueden incluir astenia, artralgia, disminución del apetito y pérdida de peso. Los pacientes pueden experimentar una disminución de la calidad de vida debido a estos síntomas.

6.3. Fase de enfermedad orgánica.

En esta fase, el exceso de hierro empieza a causar daño en los órganos. El hígado es el órgano más afectado, y los pacientes pueden desarrollar cirrosis e insuficiencia hepática que, incluso, derivan en carcinoma hepatocelular. Otros órganos también pueden verse afectados, como el corazón, el páncreas, las glándulas endocrinas y la piel.

Según Pietrangelo (2020), la acumulación de hierro en el hígado es una característica distintiva de la hemocromatosis, y puede progresar a cirrosis hepática y otras enfermedades graves de este órgano. Además, el exceso de hierro puede afectar negativamente al corazón, causando cardiomiopatía y trastornos del ritmo cardíaco.

6.4. Fase de complicaciones avanzadas.

En esta etapa tardía de la enfermedad, pueden presentarse complicaciones graves como insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipogonadismo, hipotiroidismo y trastornos neurológicos, debido al daño acumulado en los órganos afectados.

En un estudio realizado por Ghoti et al. (2018), se observó que los pacientes con Hemocromatosis avanzada presentaban una mayor prevalencia de complicaciones como insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y trastornos endocrino, las cuales pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

7. DIAGNOSTICO.

En este capítulo, se abordarán los avances recientes en el diagnóstico de la Hemocromatosis, que incluyen pruebas genéticas, análisis bioquímicos e imágenes, así como las directrices clínicas actualizadas para la detección y el manejo de esta enfermedad. La investigación contemporánea ha destacado la importancia de los estudios genéticos en el diagnóstico de la Hemocromatosis Hereditaria.

La identificación de mutaciones específicas, como las variantes C282Y y H63D en el gen HFE, ha mejorado considerablemente la precisión y eficiencia diagnóstica (Merryweather-Clarke et al., 2018). Permitiendo reconocer a las personas en riesgo en la etapa presintomática, lo que posibilita una intervención proactiva y la prevención de complicaciones.

7.1. Pruebas bioquímicas.

Las pruebas bioquímicas, como la medición de la saturación de transferrina y la concentración de ferritina sérica, desempeñan un papel esencial en el diagnóstico de la Hemocromatosis (Bardou-Jacquet et al., 2019). La saturación de transferrina refleja la cantidad de hierro unido a la proteína transportadora en la sangre, mientras que la ferritina sérica indica los niveles de hierro almacenado en el organismo (European Association for the Study of the Liver, 2018).

Es común encontrar concentraciones elevadas de ferritina sérica, siendo consideradas altas cuando superan los 200 ng/mL (> 200 mcg/L) en mujeres o los 250 ng/mL (> 250 mcg/L) en hombres. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas concentraciones elevadas pueden ser causadas por otras condiciones, como trastornos inflamatorios hepáticos, hepatitis viral

crónica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatopatía alcohólica, cáncer, trastornos inflamatorios sistémicos como artritis reumatoide, linfocitosis hemofagocítica, e incluso la obesidad.

En caso de encontrar concentraciones anormales de ferritina sérica, se realizan estudios adicionales para evaluar la presencia de Hemocromatosis. Entre estos estudios se incluye el análisis de hierro sérico en ayunas, que generalmente se considera elevado cuando supera los 300 mg/dL (> 53.7 $\mu\text{mol/L}$), así como la capacidad de fijación de hierro denominada saturación de transferrina, la cual se considera aumentada cuando los niveles superan el 50%. Es importante destacar que una saturación de transferrina por debajo del 45% tiene un valor predictivo negativo del 97% para descartar la presencia de sobrecarga de hierro (Adams, P.C., et al. 2021).

Como un dato adicional, en el tipo 2 de Hemocromatosis se observan concentraciones elevadas de ferritina, siendo mayores a 1.000 ng/mL (> 1000 mcg/L). Además, la saturación de transferrina se encuentra por encima del 90%.

7.2. Pruebas genéticas.

Las pruebas genéticas son herramientas fundamentales en el diagnóstico de la Hemocromatosis, especialmente en individuos con antecedentes familiares de la enfermedad y/o síntomas sospechosos (European Association for the Study of the Liver, 2018). Estos estudios permiten identificar portadores asintomáticos y facilitan la implementación de medidas preventivas y un seguimiento adecuado para evitar la progresión de la patología (Bacon et al., 2021).

Aproximadamente el 70% de los individuos que presentan mutaciones homocigotas C282Y en el gen HFE muestran niveles elevados de ferritina, sin embargo, solo alrededor del 10% de estos pacientes presentan signos de disfunción orgánica (Adams et al., 2020; Pietrangelo, 2019). Es importante destacar que la sobrecarga de hierro clínicamente significativa es aún menos común en pacientes con mutaciones heterocigotas compuestas en el gen HFE, como la variante C282Y/H63D (Pietrangelo, 2019; Rademaker & Powell, 2020).

7.3. Biopsia hepática.

Cuando se establece el diagnóstico de Hemocromatosis Hereditaria, es vital evaluar la presencia de fibrosis y/o cirrosis hepática. Según estudios recientes, se ha observado que aproximadamente el 80% de los pacientes con cirrosis y una mutación homocigota en C282Y presentan valores de ferritina superiores a 1000 ng/mL, así como niveles elevados de AST (aspartato transaminasa) y ALT (alanina transaminasa), y un recuento de plaquetas inferior a $200 \times 10^3/\text{mcL}$ (Bacon et al., 2021).

Dado que la presencia de cirrosis tiene un impacto significativo en el pronóstico de la enfermedad, en casos en los que la ferritina supere los 1000 ng/mL, suele considerarse la realización de una biopsia hepática para evaluar el contenido de hierro, siempre que sea factible. Además, se recomienda efectuar biopsias hepáticas en pacientes con evidencia serológica de sobrecarga de hierro, pero con una prueba genética negativa (Gandon, Y., 2020).

7.4. Pruebas de imagen.

La resonancia magnética (RM) es una técnica de imagen no invasiva que ha demostrado ser valiosa en la evaluación de la sobrecarga de hierro en pacientes con Hemocromatosis (Gandon et al., 2020). Mediante la RM, es posible realizar una cuantificación precisa del hierro presente en el hígado, lo que permite monitorizar la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad (St. Pierre et al., 2021).

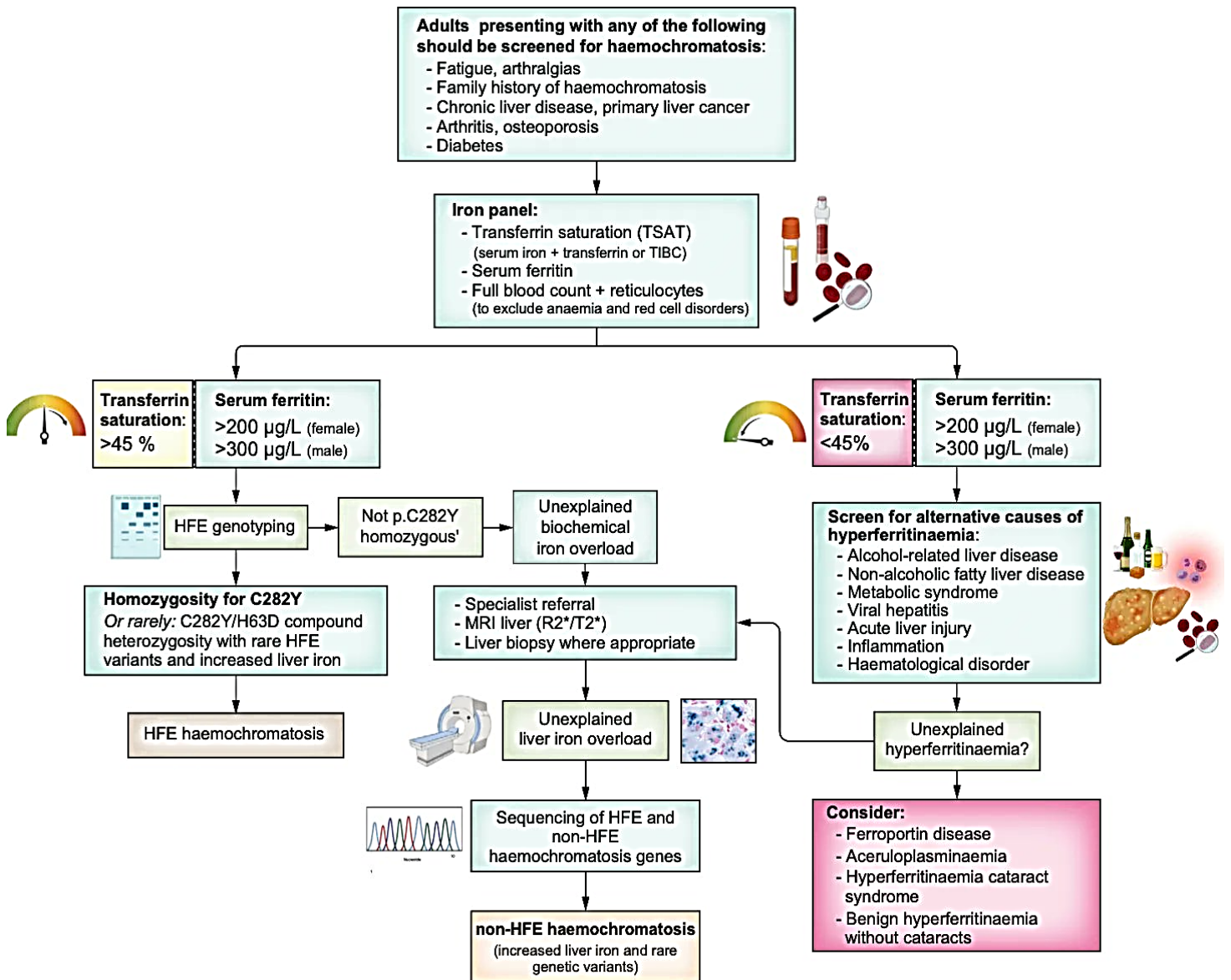
Por otro lado, la ecografía abdominal también desempeña un papel importante en la detección de complicaciones asociadas a la Hemocromatosis, como la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (European Association for the Study of the Liver, 2018). Esta técnica de imagen permite visualizar y estimar la estructura del hígado, brindando información relevante sobre posibles daños causados por la enfermedad.

7.5. Algoritmo diagnóstico.

Proceso de diagnóstico para la Hemocromatosis:

1. Se debe evaluar cuidadosamente los síntomas y antecedentes clínicos del paciente, como fatiga, debilidad, dolor articular, alteraciones hepáticas y antecedentes familiares de hemocromatosis.
2. Es importante realizar pruebas de laboratorio iniciales, incluyendo análisis de sangre para medir los niveles de ferritina sérica y transferrina saturada de hierro. Los valores elevados son indicativos de una acumulación excesiva de hierro en el cuerpo.
3. Se recomienda realizar pruebas genéticas para detectar mutaciones en el gen HFE, que es la causa más común de la forma hereditaria de la Hemocromatosis. Las mutaciones más frecuentes son C282Y y H63D.
4. Puede ser apropiado llevar a cabo una biopsia hepática para evaluar el grado de acumulación de hierro en el hígado y determinar si existe fibrosis o cirrosis hepáticas.
5. Las pruebas de imagen, como resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC), son útiles para evaluar la presencia de fibrosis hepática y detectar posibles anomalías en otros órganos afectados.

Figura N°6: Algoritmo diagnóstico de la hemocromatosis.



Tomado de Hepatol, J. (2022). Algoritmo para el enfoque diagnóstico de pacientes con hiperferritinemia y sospecha de hemocromatosis. Recuperado de: doi:10.1016/j.jhep.2022.03.033

8. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA.

El diagnóstico diferencial de la Hemocromatosis es de importancia debido a que los síntomas y manifestaciones clínicas pueden ser similares a otras condiciones médicas. A continuación, se presenta las principales patologías a considerar.

8.1. Sobrecarga de hierro por transfusión crónica.

La sobrecarga de hierro por transfusión crónica se produce como resultado de transfusiones regulares de sangre o productos sanguíneos, lo que lleva a una acumulación excesiva de hierro en

el cuerpo. Esta condición es común en pacientes con enfermedades crónicas como la talasemia mayor o la anemia de células falciformes (Weatherall, 2017).

Al realizar un diagnóstico diferencial adecuado entre estas patologías, se debe considerar los niveles elevados de ferritina sérica, que generalmente están por encima de los 1000 ng/mL, ya que son indicativos de HH, mientras que, en la sobrecarga de hierro debido a otras causas, los niveles de ferritina pueden variar y ser inferiores a este umbral. Además, la saturación de transferrina se utiliza como un marcador adicional, siendo una saturación >50% sugestiva de hemocromatosis hereditaria (Adams, 2017).

8.2. Hepatitis B y C.

La hepatitis B es una infección viral crónica del hígado causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Aunque no está directamente asociada con la sobrecarga de hierro, la inflamación crónica del hígado puede tener un efecto en el metabolismo del hierro y potencialmente contribuir a la acumulación de hierro en algunos pacientes (Liaw, 2018).

La hepatitis C, causada por el virus de la hepatitis C (VHC), a diferencia de la hepatitis B, está fuertemente asociada con la acumulación de hierro en el hígado. La inflamación crónica y la necrosis hepática causadas por la infección por el VHC pueden llevar a un aumento en los niveles de hierro en el hígado y contribuir a la sobrecarga de hierro en algunos pacientes (Barton et al., 2020).

Los antecedentes de infección viral, como exposición a sangre contaminada, transfusiones sanguíneas o prácticas de riesgo, sugieren la posibilidad de hepatitis viral en lugar de hemocromatosis hereditaria. La evaluación de marcadores serológicos específicos, como el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs) y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-HCV), puede ayudar a confirmar el diagnóstico de hepatitis viral.

Además, los niveles de transaminasas hepáticas (ALT y AST), suelen estar elevados en las hepatitis virales, mientras que en la Hemocromatosis Hereditaria pueden estar dentro de los rangos normales o ligeramente elevados. Siendo lo opuesto en los niveles de ferritina sérica y la saturación de transferrina, estos tienden a estar elevados en la HH, y en las hepatitis virales pueden estar dentro de los rangos normales o ligeramente elevados (Adams, 2018).

8.3. Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una patología hepática caracterizada por la acumulación de grasa en el mismo en ausencia al consumo excesivo de alcohol. La EHGNA está asociada con diversos factores de riesgo, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Si bien la acumulación de grasa en el hígado es la característica principal de la EHGNA, algunos estudios han demostrado que también puede haber una mayor prevalencia de sobrecarga de hierro en pacientes con EHGNA (Mantovani et al., 2019; Valenti et al., 2019).

8.4. La suplementación excesiva de hierro.

Es causada por la ingesta excesiva de hierro a través de suplementos dietéticos como el sulfato ferroso, gluconato ferroso, fumarato ferroso, citrato ferroso (Barton et al., 2020).

En la suplementación excesiva de hierro, los niveles de ferritina sérica pueden estar elevados, pero no alcanzan los niveles extremadamente altos observados en la Hemocromatosis Hereditaria.

Además, la saturación de transferrina puede estar aumentada en ambos casos, pero las pruebas genéticas para las mutaciones en el gen HFE son específicas de la HH y no se encuentran en la suplementación excesiva de hierro (Adams, 2017).

Para tener un diagnóstico acertado es importante realizar una evaluación exhaustiva y proporcionar el tratamiento adecuado para cada enfermedad.

8.5. Hiperferritinemia dismetabólica.

La hiperferritinemia dismetabólica es una condición en la cual los niveles de ferritina en el organismo se encuentran elevados, pero no se debe a una sobrecarga de hierro. A diferencia de la Hemocromatosis, no existe una absorción excesiva de hierro ni una acumulación patológica del mismo en los tejidos.

Para el diagnóstico de la hiperferritinemia dismetabólica, se realiza una historia clínica detallada para identificar posibles factores desencadenantes, como enfermedades hepáticas, inflamatorias o metabólicas (Cullis, 2019). Además, se llevan a cabo pruebas de laboratorio que incluyen la medición de los niveles de ferritina sérica, la capacidad de fijación de hierro, la saturación de transferrina y la evaluación de marcadores de inflamación (Ganne-Carrié & Cormier-Dequaire, 2019). Para confirmar el diagnóstico de hiperferritinemia dismetabólica, se deben descartar otras causas de hiperferritinemia, como la hemocromatosis hereditaria, mediante pruebas genéticas y la evaluación de los niveles de hierro en tejidos específicos (Cullis, 2019).

8.6. Aceruloplasminemia hereditaria.

La aceruloplasminemia hereditaria es una enfermedad genética rara en la cual el cuerpo produce una cantidad insuficiente de ceruloplasmina, una proteína que juega un papel importante en el metabolismo del hierro. Esta condición puede conducir a una acumulación excesiva de hierro en varios órganos, incluyendo el hígado, el páncreas y el cerebro.

Tabla N°3: Principales diagnósticos diferenciales para la Hemocromatosis Hereditaria.

Condición	Descripción
Sobrecarga de hierro por transfusión crónica	Acumulación de hierro debido a transfusiones sanguíneas frecuentes o crónicas.
Hepatitis B y C	Infecciones virales del hígado que pueden causar daño hepático y acumulación de hierro.
Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)	Acumulación de grasa en el hígado no causada por el consumo excesivo de alcohol, que puede estar asociada con una sobrecarga de hierro.
Suplementación excesiva de hierro	Exceso de hierro en el organismo debido a la ingesta excesiva de suplementos de hierro.
Hiperferritinemia dismetabólica	Elevación de los niveles de ferritina en sangre debido a trastornos metabólicos como obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad hepática graso no alcohólica.
Aceruloplasminemia hereditaria	Enfermedad genética caracterizada por una deficiencia de ceruloplasmina, lo que lleva a una acumulación de hierro en varios órganos.

Elaborado por Richar Mosquera (2023).

9. TRATAMIENTO.

El tratamiento de la Hemocromatosis se centra en la eliminación del exceso de hierro del organismo y en el manejo de las complicaciones asociadas. A continuación, se presenta un resumen del tratamiento detallado, respaldado por referencias bibliográficas actualizadas:

9.1. Flebotomía terapéutica.

La flebotomía terapéutica, que consiste en la extracción periódica de sangre, es el tratamiento principal para eliminar el exceso de hierro en los pacientes con Hemocromatosis. Se recomienda en aquellos pacientes que presentan sobrecarga de hierro significativa y no tienen contraindicaciones para la extracción de sangre (Bacon et al., 2018).

9.2. Quelación del hierro.

En casos donde la flebotomía no es viable o está contraindicada, se puede utilizar la quelación del hierro como alternativa. La deferoxamina es un agente quelante comúnmente utilizado que se une al hierro en el cuerpo y lo elimina a través de la orina y las heces (Adams et al., 2018).

9.3. Tratamiento de las complicaciones.

El manejo de las complicaciones asociadas a la Hemocromatosis, como la cirrosis hepática, el carcinoma hepatocelular y la diabetes, se basa en el tratamiento específico de cada condición. Esto puede incluir la administración de medicamentos, la terapia de reemplazo hormonal y la vigilancia regular de la función hepática (European Association for the Study of the Liver, 2018).

9.4. Asesoramiento genético.

Una vez identificadas las mutaciones que confirman diagnóstico de HH en una persona, se debe realizar la detección de portadores heterocigotos sanos y de otros miembros de la familia con la misma patología mediante las pruebas moleculares correspondientes.

Al paciente y a los familiares positivos se ofrecerá asesoría genética que incluye la explicación clara de la forma de herencia, la historia natural de la patología, los riesgos de recurrencia y de transmisión de la o las mutaciones.

10. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.

10.1. Información demográfica.

Paciente adulto masculino de 46 años de edad, español, nacido el 13 de agosto de 1975 en Madrid, España, residente en Quito desde el 2012, estado civil soltero, ingeniero en programación y telecomunicaciones.

10.2. Antecedentes personales.

10.2.1. Patológicos.

- Sepsis por meningococo diagnosticada a los 11 años de edad, con tratamiento completo sin complicaciones.
- Covid-19 diagnosticado el 19 de mayo 2021, con tratamiento domiciliario: Vitamina D y antibióticos.
- Hemocromatosis Hereditaria diagnosticada en Julio del 2021, en tratamiento.
- Tabaco: hace 25 años, 20 unidades diarias.
- Alcohol: ocasional.
- Drogas ilegales: no refiere.
- Alergias: no refiere.

10.2.2. Quirúrgicos.

- Operado, a los 9 años de edad, de varicocele izquierdo.

10.2.3. Hábitos.

- Alimentación: 3 veces al día.
- Diuresis: 3 veces al día.
- Deposición: 2 veces al día.
- Actividad física: trote 3 veces a la semana.

10.2.4. Antecedentes patológicos familiares.

- **Madre:** Hipertensión arterial (HTA), portadora heterocigota de la mutación H63D para HH.
- **Abuela materna:** Diabetes mellitus tipo 2 (DM).
- **Padre:** Diabetes mellitus tipo 2, portador heterocigoto de la mutación C282Y para HH.
- **Hermano:** Portador heterocigoto de la mutación H63D para HH.

10.3. Motivo de consulta.

Hiperferretinemia.

10.4. Enfermedad actual.

Paciente masculino de 46 años de edad con antecedente de consumo de tabaco, quien presento cuadro de covid-19 leve en el año 2021, sin complicaciones, con tratamiento domiciliario. Acude el 29 de septiembre del 2021 al servicio de emergencias, del Hospital Metropolitano de Quito, al presentar niveles elevados persistentes de ferritina en el mes de julio (960 ng/mL) y a inicios del mes de septiembre (1022 ng/mL), a pesar de recibir flebotomía como tratamiento.

Ante los niveles persistentes se solicita valoración por parte del servicio de hematología e ingreso hospitalario el mismo día, a descartar Hemosiderosis vs Hemocromatosis; se le realiza exámenes bioquímicos. Al día siguiente el paciente solicita alta voluntaria debido a problemas con seguro médico personal con diagnóstico de egreso de trastornos del metabolismo del hierro.

Hematología deriva al paciente a CitoGen con el diagnóstico presuntivo de HH. En este servicio se realizó la evaluación genética y los estudios moleculares específicos.

Los resultados confirman HH autosómica recesiva con la mutación H63D en uno de los alelos y la C282Y en el otro, es decir que, a nivel molecular, el paciente es heterocigoto compuesto.

Se ofreció la asesoría genética correspondiente. Se indicó la necesidad de mantener los controles en Hematología para prevenir las complicaciones y mantener una buena calidad de vida.

Proteína	ADN	Paciente	Mamá	Papá	Hermano
Cambio de aminoácido	Cambio de base				
H63D	c187 C → G	Heterocigota	Heterocigota	Ausente	Heterocigota
C282Y	c856 G → A	Heterocigota	Ausente	Heterocigota	Ausente

10.5. Examen físico.

Signos vitales:

P/A: 122/88 **FC:** 69 **FR:** 19 **T°C:** 36,9°C **SatO2:** 90% **Peso:** 88kg **Talla:** 1.84m **Glasgow:** 15/15

Al examen físico paciente consciente, orientado, despierto, afebril, hidratado.

- **Cabeza:** Conjuntivas rosadas, escleras claras, mucosas orales húmedas.
- **Cuello:** Sin presencia de nódulos linfáticos.
- **Tórax:** Murmullo vesicular presente sin ruidos sobreañadidos. RsCsRs.
- **Abdomen:** Suave, depresible, no doloroso a la palpación, RHA presentes.
- **Extremidades:** Fuerza y sensibilidad conservados en las cuatro extremidades.

10.6. Asesoría genética.

En el contexto de esta familia, el paciente ha sido identificado como un heterocigoto compuesto para la Hemocromatosis Hereditaria. Tanto la madre como el hermano del paciente son portadores de la mutación H63D, mientras que el padre, de la mutación C282Y.

Nuestro paciente que es heterocigoto compuesto para la mutación, presenta el cuadro clásico de la Hemocromatosis Hereditaria, caracterizada por elevación continua de los valores de ferritina. Por otro lado, los familiares del paciente, la madre, el padre y el hermano, son heterocigotos para las mutaciones y se consideran portadores sanos.

Los análisis bioquímicos, incluyendo los niveles de ferritina y transferrina, respaldan los resultados genéticos del paciente.

La Hemocromatosis Hereditaria sigue un patrón de herencia autosómico recesivo. Esto implica que existe un mayor riesgo de tener individuos homocigotos o heterocigotos compuestos si hay uniones consanguíneas en la familia, como matrimonios entre primos hermanos, tía/o-sobrino/a u otras variantes que impliquen la posibilidad de compartir una o ambas mutaciones descritas por el lastre genético que tiene mayor similitud entre los individuos de una misma familia.

Otra razón por lo cual en las poblaciones hay posibilidad de presentar la enfermedad es por la frecuencia génica de las mutaciones. Si la frecuencia génica es alta, independientemente de la consanguinidad y/o de la endogamia, habrá mayor riesgo de presentar Hemocromatosis sea en forma homocigota o heterocigota compuesta.

La identificación de los perfiles genéticos en esta familia proporciona información valiosa para el manejo clínico y el asesoramiento genético. Se recomienda seguimiento médico continuo y multidisciplinario durante toda la vida del paciente.

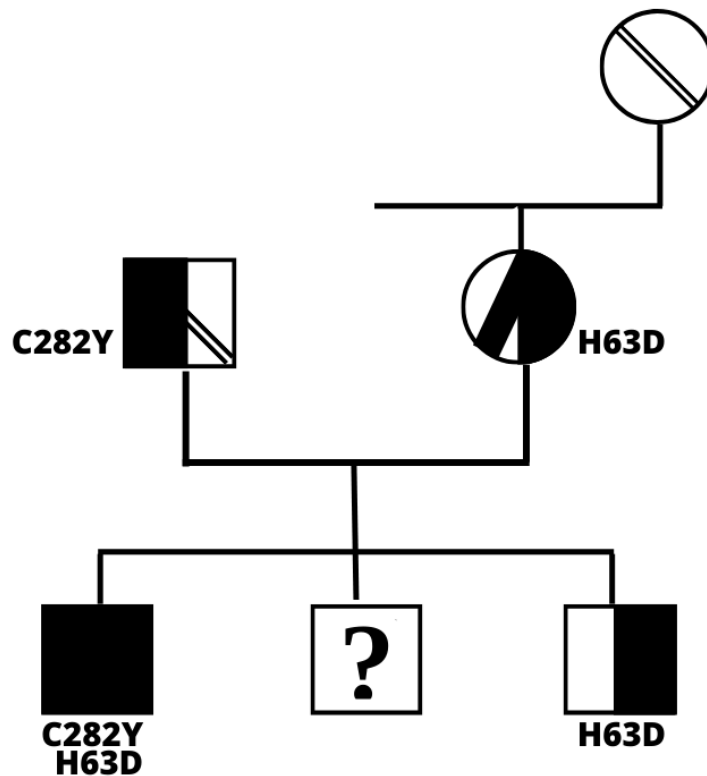
Es necesario que la familia reciba asesoramiento genético y que aquellos miembros que estén en riesgo de tener la o las mutaciones sean caracterizados molecularmente e informados de la probabilidad de heredar la patología.

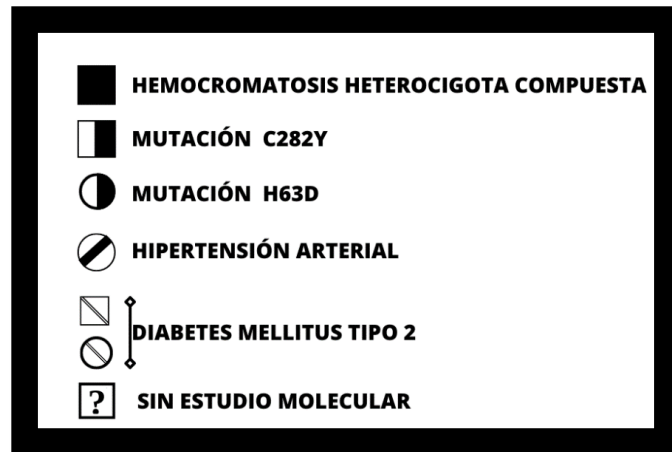
10.7. Exámenes Complementarios.

Los resultados de los exámenes serán colocados en el apartado de anexos.

- Electrocardiograma.
- Biometría hemática.
- Química sanguínea.
- Tiempos de coagulación.
- Hierro fijación.
- Pruebas endocrinológicas.
- Escala de valoración de edad (24 años – 64 años).
- Valoración del dolor.
- Formulario de riesgo de daño de pacientes causado por caídas.
- Estudio de imagen: Resonancia Magnética, suspendida por alta voluntaria del paciente.
-

10.8. Árbol genealógico.





DISCUSIÓN.

Las mutaciones C282Y y H63D en el gen HFE han sido ampliamente estudiadas en relación con la HH. Se ha observado que los genotipos C282Y/C282Y y C282Y/H63D están estrechamente asociados con la enfermedad. En estudios previos realizados en España, se ha reportado una alta frecuencia de estas mutaciones en la población general, lo que sugiere una mayor predisposición a desarrollar HH, como es el caso del paciente que se reporta.

La determinación clínica de la HH es siempre un desafío porque, la mayoría de pacientes presentan sintomatología inespecífica que es atribuida a otras condiciones médicas patológicas, como ya se mencionó, esto lleva a un retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento por lo que, en ocasiones, la enfermedad está en etapa crítica y el individuo ha desarrollado complicaciones.

La presentación clínica puede ser variable y no todos los pacientes desarrollan síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad, como dato adicional, podemos mencionar que los niveles de ferritina y transferrina que se utilizan para evaluar la sobrecarga de hierro en el organismo no siempre son indicativos de la HH ya que hay otras patologías que pueden cursar con alteraciones de esas sustancias.

A partir del descubrimiento de la HH y a lo largo de los años, se ha avanzado de manera importante en la comprensión de la fisiopatología, métodos diagnósticos bases genéticas y tratamiento de la enfermedad. En la década de 1990, se identificaron las mutaciones en el gen HFE como las principales causantes de la HH. Este hallazgo fue fundamental para comprender la patología y permitió el desarrollo de pruebas moleculares para su detección.

La mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados, aunada a la determinación de las mutaciones, posibilitó hacer la relación genotipo/fenotipo y definir como dichas alteraciones genéticas incidían en la absorción excesiva de hierro en el intestino, dando como resultado una acumulación progresiva de éste en diversos tejidos y órganos.

Por lo anteriormente mencionado, aumentó la conciencia sobre esta patología tanto en la comunidad médica como en la población general, llevándonos a un mayor reconocimiento de los síntomas y a una sospecha más temprana de la enfermedad. Los avances en las pruebas genéticas también han mejorado la precisión del diagnóstico y permiten una detección más exacta de las mutaciones asociadas con la HH.

En cuanto al desarrollo de estrategias de manejo y tratamiento, han sido cada vez más efectivas. Según investigaciones recientes, se han establecido pautas claras para abordar la sobrecarga de

hierro, y la flebotomía terapéutica se ha consolidado como el método principal para reducir los niveles de hierro en el organismo (Crawford et al., 2018; Adams et al., 2020). Además, estudios clínicos han demostrado la eficacia de las terapias de quelación de hierro en casos más complejos o resistentes a la flebotomía, proporcionando alternativas adicionales para el control de la carga de hierro (Barton et al., 2019; Pietrangelo, 2021).

La creciente importancia de la HH ha impulsado un mayor interés en la investigación genética y en terapias avanzadas. Los estudios científicos en curso se centran en la identificación de otros genes relacionados con la enfermedad, con el objetivo de obtener una comprensión más completa de los factores que influyen en la penetrancia y la expresión fenotípica de la HH (Adams et al., 2020; Pietrangelo, 2021). Asimismo, se están explorando enfoques terapéuticos más específicos, como la modulación genética y el uso de agentes farmacológicos dirigidos a los mecanismos subyacentes de la sobrecarga de hierro, lo que abre nuevas perspectivas en el manejo y tratamiento de la HH (Crawford et al., 2018; Adams et al., 2020).

En esta tesis, se presenta el caso de un paciente masculino de 46 años de edad proveniente de Madrid, España, con diagnóstico de HH clásica o tipo 1, quien, molecularmente es heterocigoto compuesto ya que posee las mutaciones C282Y y H63D en el gen HFE; los estudios moleculares indican que el padre tiene la mutación C282Y, la madre y uno de sus hermanos la H63D, por lo tanto, son heterocigotos y portadores sanos.

La HH tiene 4 tipos de presentación clínica, siendo el tipo 1 la más frecuente, molecularmente, el gen HFE que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) tiene dos mutaciones más frecuentes que son la C282Y y H63D. En un estudio con una muestra de 190 pacientes en la ciudad de Quito (Vinueza-Veloz et al., 2020), se reportó que la mutación C282Y estaba en el 4,2% y la H63D en 1,3% de la población analizada. En España la frecuencia de HH es de 1 de cada 200 a 300 personas; estos estudios han demostrado que la mutación C282Y, igual que en Ecuador, es la principal responsable de la patología (Gutiérrez et al., 2020; Valenti et al., 2019).

La literatura revisada orienta a que, en la etiología, hay una relación estrecha con mutaciones en el gen HFE, específicamente las mutaciones C282Y y H63D. Se debe aclarar que existen otras mutaciones, que fueron desarrolladas en capítulos anteriores y que son menos frecuentes. Estas mutaciones genéticas en el gen HFE alteran la regulación de la absorción intestinal de hierro, lo que conduce a una acumulación excesiva de hierro en diversos órganos y tejidos, como el hígado, corazón, páncreas y articulaciones (Adams et al., 2020; Niederau et al., 2019). A medida que se acumula hierro en exceso, se generan radicales libres y se produce estrés oxidativo, lo que dañan los tejidos y provocan complicaciones a largo plazo (Adams et al., 2020; Niederau et al., 2019).

La Hemocromatosis tipo 1 se hereda de manera autosómica recesiva, lo que significa que ambos padres deben transmitir las mutaciones para que se desarrolle la enfermedad. Sin embargo, es importante destacar que la penetrancia de estas mutaciones puede variar, lo que explica por qué no todos los individuos presentan clínicamente la patología o su expresión es leve y con mejor pronóstico (Adams et al., 2020; Niederau et al., 2019).

Se debe recalcar la importancia de la evaluación clínica, el examen físico y los resultados de los exámenes complementarios. Enfocándonos en el examen físico, se pueden identificar hallazgos clínicos sugestivos de sobrecarga de hierro, como la pigmentación bronceada de la piel, cambios en la coloración del cabello, hepatomegalia y esplenomegalia. Para poder confirmar el diagnóstico de forma precisa, determinar su evolución y pronóstico, se realizan exámenes complementarios que son de gran ayuda como análisis de sangre, pruebas genéticas, biopsia hepática e inclusive estudios de imagen. Estos datos son fundamentales para el manejo adecuado de los pacientes, incluyendo la implementación de estrategias terapéuticas para reducir la carga de hierro y prevenir las complicaciones asociadas.

El tratamiento principal para reducir los niveles de hierro en los pacientes con hemocromatosis es la flebotomía terapéutica (European Association for the Study of the Liver, 2020). Esta terapia ha demostrado ser efectiva en la prevención de complicaciones hepáticas y sistémicas asociadas a la enfermedad (European Association for the Study of the Liver, 2020). En casos en los que la flebotomía no es posible o está contraindicada, se pueden utilizar agentes quelantes de hierro, como la deferoxamina (Cammack et al., 2020).

Es importante tener en cuenta que el tratamiento debe ser personalizado y adaptado a las necesidades individuales de cada paciente. La duración y la frecuencia de la flebotomía, así como la elección de la terapia quelante de hierro, dependen de la gravedad de la enfermedad, los síntomas y las complicaciones presentes en cada caso específico (European Association for the Study of the Liver, 2020).

En cuanto a las complicaciones asociadas a la Hemocromatosis, estas pueden afectar varios órganos y sistemas del cuerpo. La enfermedad hepática es una de las complicaciones más comunes y puede progresar hacia cirrosis, insuficiencia hepática e incluso carcinoma hepatocelular (Barton et al., 2020). Además del hígado, otros órganos como el corazón, el páncreas, las glándulas endocrinas y la piel también pueden verse afectados en casos de hemocromatosis (Adams et al., 2020).

Como se indicó anteriormente, la asesoría genética es muy importante para que el paciente y su familia puedan comprender la forma de herencia de la patología, la historia natural y los riesgos de transmisión y de recurrencia tanto para las personas afectadas de la enfermedad como para los portadores sanos.

La investigación continua en la Hemocromatosis es crucial para avanzar en el conocimiento de la enfermedad y mejorar su diagnóstico, tratamiento y prevención. El estudio de la base genética, los mecanismos patogénicos y las estrategias de detección temprana nos permitirán abordar de manera más efectiva esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

LIMITACIONES.

Dentro de los limitantes para realizar esta investigación encontramos:

- La información existente sobre Hemocromatosis Hereditaria es la literatura médica científica ecuatoriana es escasa y antigua.
- La falta de diagnóstico de esta patología en etapas tempranas, debido a pacientes asintomáticos o con diagnóstico erróneo.

CONCLUSIONES.

- Con el análisis realizado en este caso clínico se puede concluir que la Hemocromatosis tipo 1 es una enfermedad heredada de forma autosómica recesiva y se caracteriza por acumulación excesiva de hierro en el organismo.
- Es esencial mejorar los métodos diagnósticos para la HH debido a su sintomatología poco específica. Los estudios moleculares genéticos son de gran importancia, especialmente en familias con antecedentes de Hemocromatosis Hereditaria o en individuos en riesgo, ya que permiten un diagnóstico preciso y oportuno, facilitando así la implementación de medidas preventivas y un adecuado seguimiento de los pacientes con la patología.

- Se ha reportado una frecuencia del 7% y una prevalencia de 1 en 200-500 nacidos vivos en algunos países de Latinoamérica. En el caso de España, se estima que alrededor del 4% de la población es portadora de la mutación C282Y. La prevalencia es mucho menor, afectando aproximadamente al 0.5% de la población.
- La Hemocromatosis Hereditaria está estrechamente relacionada con mutaciones en el gen HFE, específicamente las mutaciones C282Y y H63D.
- La combinación de la evaluación clínica, los hallazgos del examen físico y los resultados de los exámenes complementarios permite establecer un diagnóstico preciso y determinar la gravedad. Es importante destacar que el diagnóstico y el manejo deben ser realizados por profesionales de la salud con experiencia, un tratamiento inadecuado tiene consecuencias negativas.
- Podemos concluir que existe un abanico de patologías que cursan con síntomas o signos similares, los cuales deben ser tomados en cuenta al momento de realizar un adecuado diagnóstico. El papel del médico en el diagnóstico diferencial es crucial, ya que se requiere una evaluación completa del historial clínico del paciente, los síntomas presentes, los antecedentes familiares y los resultados de los análisis de laboratorio.
- El tratamiento debe ser individualizado y adaptado a cada paciente. La flebotomía terapéutica y la terapia de quelación de hierro son las opciones terapéuticas principales.

RECOMENDACIONES.

- Es necesario fomentar una mayor investigación de esta enfermedad en nuestro país, con el objetivo de obtener información más precisa y contextualizada acorde a nuestra realidad.
- La realización de estudios específicos y rigurosos nos permitirá profundizar en el conocimiento de esta patología y sus implicaciones, brindando así una base sólida para el desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento más efectivas.
- Los estudios genéticos moleculares son fundamentales en la Hemocromatosis Hereditaria, ya que permiten una confirmación diagnóstica precisa, identificación de variantes genéticas específicas, asesoramiento genético, detección temprana y orientación en el manejo y tratamiento. Además, son esenciales para la investigación y desarrollo de terapias personalizadas.
- Resulta esencial alcanzar un acuerdo común en relación a los enfoques terapéuticos más apropiados en la actualidad, con el objetivo de prevenir complicaciones y evitar la interrupción del tratamiento. Es crucial establecer pautas y recomendaciones consensuadas que guíen la práctica clínica, asegurando así que los pacientes reciban el tratamiento más adecuado y efectivo. De esta manera, se podrán minimizar los riesgos asociados a la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los afectados.
- En situaciones complejas o cuando se requiere un enfoque multidisciplinario, se recomienda derivar a los pacientes afectados por Hemocromatosis Hereditaria a especialistas en genética médica, hepatología, hematología u otras especialidades

relevantes. Esto permitirá brindar una atención integral y personalizada, asegurando que se aborden todos los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad de manera adecuada.

- Se recomienda trabajar en mejorar la accesibilidad y reducir los costos de los estudios genéticos para la hemocromatosis, asegurando que estén disponibles para aquellos pacientes que los necesiten y facilitando su acceso mediante estrategias como la cobertura de seguros médicos y programas de ayuda financiera. Esto contribuirá a un mejor diagnóstico y manejo de la enfermedad, brindando beneficios tanto a nivel individual como a nivel de salud pública.

ANEXOS:

Principales exámenes complementarios.

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA
HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN			
TP			
Tp	12.0	seg	
Inr	1.00		
Valor de Referencia: Hasta 1.3			
Actividad	100.0	%	
Fecha / Hora Val.		Responsable	
30/09/2021 08:42:35		Lcdo. JULIO CARVAJAL	



QUÍMICA

Glucosa	89	mg/dl	[80 - 100]
Valor de referencia corresponde a Glucosa Basal			
Colesterol Total	200	mg/dl	[140 - 200]
HDL Colesterol	33	mg/dl	
VALOR DE REFERENCIA: Mujeres: Mayor de 50 mg/dl Hombre: Mayor de 45 mg/dl			
LDL Colesterol	* 129	mg/dl	[0 - 100]
Triglicéridos	* 206	mg/dl	[35 - 150]
Bilirrubina Total	0.49	mg/dl	[0.00 - 1.10]
Bilirrubina Directa	0.18	mg/dl	[0.00 - 0.30]
Bilirrubina Indirecta	0.31	mg/dl	
Proteínas Totales En Suero	6.44	g/dl	[6.40 - 8.70]
Albumina En Suero	4.02	g/dl	[3.50 - 5.20]
Globulina En Suero	2.4	g/dl	
Lipoproteína (a)	20.00	nmol/l	[0.00 - 75.00]
VALOR DE REFERENCIA: Menor a 75 nmol / l			
Fosfatasa Alcalina	83	U/l	[40 - 129]
Gama Gt	30.0	U/l	[8.0 - 61.0]
Asi/Sgot	22	U/l	[0 - 40]
Alt/Sgpt	29	U/l	[0 - 41]

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA
--------	-----------	--------	---------------------

HEMATOLOGÍA

HIERRO FIJACION

Hierro Sérico	115.60	ug/dl	[50.00 - 190.00]
Transferrina	196.00	mg/dl	[170.00 - 340.00]
Ind. Saturación Transferrina	* 58.98	%	[20.00 - 50.00]
Ferritina	* 653.70	ng/ml	[20.00 - 250.00]
Comentario			

NORMOFERREMIA CON MARCADO AUMENTO DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO PROCESO CRÓNICO

Fecha / Hora Val. Responsable
29/09/2021 15:17:48 BQ. GABRIELA GONZALEZ



QUÍMICA

CPK	76	U/l	[39 - 308]
Ast/Sgot	24	U/l	[0 - 40]
Alt/Sgpt	30	U/l	[0 - 41]

Fecha / Hora Val. Responsable
29/09/2021 15:13:38 NATHALIA TOCTAGUANO



ENDOCRINOLOGIA

Troponina Ultra Sensible Pendiente ng/l
Valor de Referencia:

Punto de Corte: 14 ng/L Los resultados de la prueba deben ser interpretados relacionandolos con la historia clinica, examen fisico y otros resultados de pruebas del paciente.

Fecha / Hora Val. Responsable

Laboratorio Clínico

Pág. 1 de 1

Av. Mariana de Jesús y Occidental

TELF: 3998000/ LAB EXT 2635 - 2009 2088

mail: laboratorio@hmetro.med.ec

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA
--------	-----------	--------	---------------------

HEMATOLOGÍA

BIOMETRIA HEMATICA

Leucocitos	5.37	K/uL	[4.50 - 10.00]
Neutrófilos	2.31	K/uL	[1.93 - 6.50]
Linfocitos	2.40	K/uL	[0.90 - 4.50]
Monocitos	0.46	K/uL	[0.22 - 1.10]
Eosinófilos	0.13	K/uL	[0.00 - 0.30]
Basófilos	0.05	K/uL	[0.00 - 0.10]
Neutrófilos %	43.0	%	[43.0 - 65.0]
Linfocitos %	44.7	%	[20.0 - 45.0]
Monocitos%	8.6	%	[5.0 - 11.0]
Eosinófilos %	2.4	%	[0.0 - 3.0]
Basófilos %	0.9	%	[0.0 - 1.0]
Glóbulos Rojos	* 4.27	M/uL	[4.70 - 6.10]
Hemoglobina	* 13.8	g/dl	[14.0 - 18.0]
Hematocrito	* 39.4	%	[42.0 - 52.0]
Volumen Corpuscular Medio	92.3	fL	[80.0 - 100.0]
Hemoglobina Corpuscular Media	* 32.3	pg	[27.0 - 32.0]
Concentración Hb Corpuscular M	35.0	g/dl	[28.0 - 36.0]
Ancho De Distribución G R Sd	39.1		[0.0 - 54.0]
Ancho De Distribución G R Cv	11.6	%	[0.0 - 15.5]
Plaquetas	270.00	K/uL	[150.00 - 400.00]
Volumen Medio Plaquetario	* 11.3		[7.4 - 10.4]

Fecha / Hora Val.
29/09/2021 13:37:14

Responsable
Lodo.JULIO CARVAJAL



QUÍMICA

Proteína C Reactiva (PCR)	2.89	mg/l	[0.10 - 5.00]
Glucosa	94	mg/dl	[80 - 100]
Valor de referencia corresponde a Glucosa Basal			
Urea	20.6	mg/dl	[10.0 - 50.0]
Nitrógeno Ureico (Bun)	9.6	mg/dl	[7.0 - 24.0]

Av. Mariana de Jesús y Occidental

Laboratorio Clínico
TELF: 3998000/ LAB EXT 2635 - 2009 2088

Pág. 1 de 2
mail: laboratorio@hmetro.med.ec

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA
--------	-----------	--------	---------------------

Creatinina	0.80	mg/dl	[0.70 - 1.30]
------------	------	-------	-----------------

Fecha / Hora Val.
29/09/2021 14:15:57

Responsable
NATHALIA TOCTAGUANO



ENDOCRINOLOGIA

Interleucina(IL6)	3.42	pg/ml	[0.00 - 7.00]
-------------------	------	-------	-----------------

Fecha / Hora Val.
29/09/2021 14:22:28

Responsable
NATHALIA TOCTAGUANO



BIBLIOGRAFÍA:

Aguilar-Martinez, P., Grandchamp, B., & Beaumont, C. (2021). Genetic and clinical aspects of hereditary hemochromatosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1867(3), 166011.

Ahluwalia, T. S., et al. (2019). Common variants related to gallstone disease identified through genome-wide association study in the GERA cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(2), 486-494. doi:10.1093/ajcn/nqy300

Arya, R., et al. (1999). S65C variant in the HFE gene in the Caucasian population: Clinical implications for haemochromatosis. *Journal of Medical Genetics*, 36(11), 867-870. doi:10.1136/jmg.36.11.867

Bacon, B. R., Adams, P. C., Kowdley, K. V., Powell, L. W., & Tavill, A. S. (2021). Diagnosis and management of hemochromatosis: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 74(2), 399-416.

Barton, J. C., & Edwards, C. Q. (2017). Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, No. 7, pp. 1016-1030). Elsevier.

Bento, M. C., Marques, O., Porto, G., et al. (2022). Influence of HFE mutations on iron overload in southern Portugal: A multicentric study. *European Journal of Human Genetics*, 30(1), 97-105.

Bridle, K. R., Frazer, D. M., Wilkins, S. J., Dixon, J. L., Purdie, D. M., Crawford, D. H., ... & Anderson, G. J. (2018). Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *The Lancet Haematology*, 5(12), e630-e643.

Bulaj, Z. J., Ajioka, R. S., & Phillips, J. D. (2019). Increased iron in aging-related neurodegenerative disorders. *Neurotoxicology*, 75, 223-234.

Camaschella, C., & Roetto, A. (2018). Hereditary hemochromatosis: Insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 2018(1), 167-175.

Cox, A. R., Adams, P. C., & Barton, J. C. (2019). The clinical hemochromatosis phenotypes. *Frontiers in Genetics*, 10, 505. doi:10.3389/fgene.2019.00505

Esper, R. B., Nordmann, T. M., & Cox, A. R. (2021). Hereditary hemochromatosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Feder, J. N., Gnirke, A., Thomas, W., Tsuchihashi, Z., Ruddy, D. A., Basava, A., ... & White, T. J. (1996). A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics*, 13(4), 399-408.

Girelli, D., Bozzini, C., Zecchina, G., et al. (2020). Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *The American Journal of Surgical Pathology*, 44(8), 1129-1133.

Hepatol, J. (2022). Algoritmo para el enfoque diagnóstico de pacientes con hiperferritinemia y sospecha de hemocromatosis. Recuperado de doi:10.1016/j.jhep.2022.03.033.

Hosoki, Y., Umehara, F., Otsuka, H., Ohno, T., Sakurada, T., Masuda, T., ... & Toki, Y. (2022). A novel hereditary hemochromatosis-related variant in a Japanese family: A case report. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 10(3), e1754.

- Kowdley, K. V., Brandhagen, D. J., Gish, R. G., Bass, N. M., Weinstein, J., Schilsky, M. L., ... & Liu, Y. C. (2020). A phase 2 study of vadadustat in patients with β -thalassemia: Hemoglobin variability and serum iron marker trends suggest therapeutic potential. *American Journal of Hematology*, 95(7), E186-E190.
- Le Gac, G., Férec, C., Ropert, M., et al. (2004). Phenotypic expression of the C282Y/Q283P compound heterozygosity in HFE haemochromatosis. *Gut*, 53(4), 607-611.
- Mann, J., & Whitney, E. (2022). Hereditary hemochromatosis. In *Human Genetics and Genomics* (5th ed., pp. 259-266). Elsevier.
- McLaren, C. E., Gordeuk, V. R., Looker, A. C., et al. (2019). Prevalence of HFE mutations in the Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study. *New England Journal of Medicine*, 380(8), 718-728.
- Merryweather-Clarke, A. T., Cadet, E., Bomford, A., et al. (2003). Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis. *Human Molecular Genetics*, 12(17), 2241-2247.
- Muckenthaler, M. U., Rivella, S., Hentze, M. W., & Galy, B. (2017). A red carpet for iron metabolism. *Cell*, 168(3), 344-361.
- Ortiz Polo, I. (2016). Hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategy. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70442-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70442-0).
- Pietrangelo, A. (2010). Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*, 139(2), 393-408.
- Pietrangelo, A. (2019). Iron in NASH, chronic liver diseases and HCC: How much iron is too much?. *Journal of Hepatology*, 70(2), 249-251.
- Porto, G., Brissot, P., Swinkels, D. W., et al. (2020). EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *European Journal of Human Genetics*, 28(5), 660-665.
- Powell, L. W., Seckington, R. C., & Deugnier, Y. (2016). Haemochromatosis. *The Lancet*, 388(10045), 706-716.
- Rishi, G., Wallace, D. F., Subramaniam, V. N., et al. (2018). HAMP and HJV Haplotypes in patients with a history of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 141(Supplement 5), S472-S478.
- Strober, W., & Watanabe, T. (2019). Iron in immune function, anemia of inflammation, and host defense. In *Williams Hematology* (10th ed., pp. 554-561). McGraw-Hill Education.
- Valenti, L., Rametta, R., Dongiovanni, P., et al. (2019). The A736V TMPRSS6 polymorphism influences hepcidin and iron metabolism in chronic hemodialysis patients: TMPRSS6 and hepcidin in hemodialysis. *The American Journal of Hematology*, 94(1), E30-E32.
- Villanueva, J. W. (2023). Metabolismo del Hierro. Recuperado de <https://www.udocx.com/apuntes/486134/metabolismo-del-hierro>.