

Libros de **Cátedra**

# Enfermedades Metabólicas Hereditarias

Bases bioquímicas, moleculares, diagnóstico  
y tratamiento

Ana Maria Cortizo (coordinadora)

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

**e**  
exactas

**Eduulp**  
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

BASES BIOQUÍMICAS, MOLECULARES, DIAGNÓSTICO  
Y TRATAMIENTO

Ana Maria Cortizo

(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

  
EDITORIAL DE LA UNLP

*Este libro está dedicado a nuestros alumnos, que con entusiasmo intentan comprender las bases de las enfermedades metabólicas hereditarias.*

# Agradecimientos

A los autores de este libro, docentes de Bioquímica Patológica, Ana Laura, Sara y Juan Manuel; a los colaboradores-docentes, Walter y Antony, por su tiempo y dedicación, que hicieron posible concretar este proyecto.

A Gabriel Giagante, por su colaboración en varias de las figuras de este texto.

A mis Profesores de Bioquímica Patológica, quienes me transmitieron el interés por diferentes aspectos de las Patologías hereditarias.

A la Facultad de Ciencias Exactas, por darnos el espacio de desarrollo para la docencia, investigación y extensión en el Área Bioquímica Clínica.

A la UNLP por crear este espacio de publicaciones para las Cátedras.

*"Dejamos de temer aquello que se ha aprendido a entender".*

Marie Curie. (Nacida Marie Sklodowska). Científica francesa nacida en Polonia

# Índice

## PRIMERA PARTE

### Introducción - Generalidades

#### Capítulo 1

Introducción. Bases genéticas, bioquímicas y moleculares de enfermedades metabólicas hereditarias \_\_\_\_\_ 10

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 2

Epigenética de Enfermedades humanas \_\_\_\_\_ 17

*Ana María Cortizo*

## SEGUNDA PARTE

### Cromosomopatías

#### Capítulo 3

Citogenética. Mecanismos de alteraciones cromosómicas \_\_\_\_\_ 24

*Walter Bozzo*

#### Capítulo 4

Síndrome de Down \_\_\_\_\_ 61

*Ana Laura Di Virgilio*

#### Capítulo 5

Síndrome de X-Frágil \_\_\_\_\_ 78

*Sara Rocío Chuguransky*

## **TERCERA PARTE**

### **Alteraciones del metabolismo de Carbohidratos**

#### **Capítulo 6**

Diabetes mellitus \_\_\_\_\_ 90

*Ana María Cortizo y Antonio Desmond McCarthy*

#### **Capítulo 7**

Síndrome metabólico \_\_\_\_\_ 132

*Antonio Desmond McCarthy*

#### **Capítulo 8**

Galactosemias \_\_\_\_\_ 140

*Sara Rocío Chuguransky*

#### **Capítulo 9**

Glucogenosis \_\_\_\_\_ 149

*Juan Manuel Fernández*

## **CUARTA PARTE**

### **Alteraciones del metabolismo de Lípidos**

#### **Capítulo 10**

Metabolismo de lipoproteínas y clasificación de Hiperlipoproteinemias.

Aterosclerosis \_\_\_\_\_ 165

*Ana María Cortizo*

#### **Capítulo 11**

Hiperquilomicronemias \_\_\_\_\_ 180

*Ana María Cortizo*

#### **Capítulo 12**

Hipercolesterolemia Familiar \_\_\_\_\_ 195

*Ana María Cortizo*

#### **Capítulo 13**

Enfermedades de almacenamiento lisosomal \_\_\_\_\_ 211

*Ana María Cortizo*

## QUINTA PARTE

### Alteraciones del metabolismo de Metales, Hemo y otras vías

#### Capítulo 14

Metabolismo de Fe - Hemocromatosis hereditaria ..... 236

*Juan Manuel Fernández*

#### Capítulo 15

Metabolismo del Hemo - Porfirias ..... 255

*Sara Rocío Chuguransky y Juan Manuel Fernández*

#### Capítulo 16

Alteraciones del metabolismo de la bilirrubina ..... 274

*Juan Manuel Fernández*

#### Capítulo 17

Alteraciones en el metabolismo de purinas ..... 289

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 18

Distrofias musculares ..... 307

*Ana Laura Di Virgilio*

#### Capítulo 19

Hiperfenilalaninemias – Fenilcetonuria ..... 327

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 20

Fibrosis Quística ..... 336

*Ana María Cortizo*

#### Capítulo 21

Osteopatías Hereditarias. Hipofosfatasa - Ontogénesis Imperfecta ..... 367

*Juan Manuel Fernández - Ana María Cortizo*

#### Capítulo 22

Enfermedades Neurodegenerativas. Alzheimer - Parkinson ..... 391

*Juan Manuel Fernández*

**Los autores** ..... 406

## CAPÍTULO 14

# Metabolismo de Fe - Hemocromatosis hereditaria

*Juan Manuel Fernández*

### Introducción al metabolismo del hierro

El hierro es esencial para la vida y desde los comienzos de la civilización se utiliza en beneficios de la salud humana. Por ejemplo, los egipcios, en los años 1500 a.c, lo utilizaban para hacer un ungüento como tratamiento para la calvicie. En la India, en los años 500 a.c, fabricaban diversos preparados basados en hierro como tratamiento de distintas enfermedades. En el año 1713, Lemery y Geoffry comienzan a establecer las bases científicas para el tratamiento de su deficiencia. Más tarde, en 1832, Blaud genera una pastilla a partir de la mezcla de sulfato ferroso y carbonato de potasio, aunque luego se demostró que esta forma de hierro no se absorbía totalmente ya que lo encontraban en heces. En el año 1920, se demostró que la ingestión de hígado cocido era más eficiente que la píldora de Blaud como tratamiento de regeneración de la sangre. Mas tarde (1937) Castle demostró la eficacia del tratamiento con hierro vía parenteral en la anemia hipocrómica. Entre los años 1943 y 1947, se descubre la transferrina, demostrando el rol de la mucosa intestinal en la absorción del hierro. Pocos años después, en 1950, se concluye y determina la forma de distribución, metabolismo y balance del hierro y a principios de este siglo, se descubre a la Hefcidina.

El hierro puede encontrarse en dos estados de oxidación estables, en estado ferroso ( $Fe^{+2}$ ) y en estado ferrico ( $Fe^{+3}$ ), con capacidad para formar parte de varias reacciones bioquímicas. En su forma libre, el Fe puede participar en la reacción de Fenton, ocasionar daños en diversos tejidos, dado que es capaz de generar radicales libres. Estos radicales inducen peroxidación de lípidos, proteínas y ADN (Fig. 14.1), por lo cual el hierro en el organismo se encuentra unido a proteínas. Además, como este elemento es necesario para muchas reacciones bioquímicas, su absorción, concentración y estado redox debe estar muy bien regulados. Se sabe que su deficiencia conduce a anemia, mientras que si esta en exceso se produce siderosis.

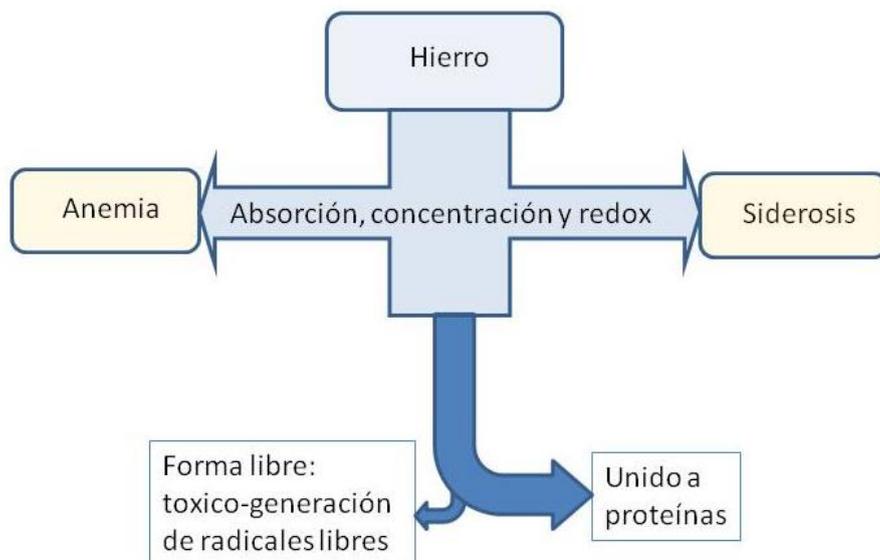


Figura 14.1. El metabolismo del hierro se encuentra fuertemente regulado con el fin de evitar problemas que pueden estar causados tanto por descenso como por aumento de hierro. Para evitar su toxicidad, este circula unido a proteínas.

## Absorción

El hierro, luego de ser ingerido, puede ser absorbido a lo largo de todo el intestino, aunque con mayor eficacia a nivel del duodeno. El hierro ingerido puede ser clasificado en hierro hémico y en hierro no hémico (o también llamado inorgánico). El hierro hémico deriva predominantemente de la hemoglobina y mioglobina de la carne. Su absorción es altamente eficiente y esta menos influenciada por los constituyentes de la dieta luego de ser separado de la parte proteica (como por ejemplo, globinas) gracias a enzimas pancreáticas. Este Fe es absorbido por el enterocito gracias a un transportador y una vez dentro de la célula, es degradado mediante la enzima hemo oxigenasa y el hierro conjugado es liberado del macrociclo tetrapirrólico.

Contrariamente al hierro hémico, el hierro no hemo (principalmente hierro ferrico), se lo puede encontrar en carnes y vegetales. Es altamente insoluble y su disponibilidad se encuentra relacionada a varios componentes dietarios que influyen en forma positiva y negativa su absorción intestinal. Por ejemplo, el ácido gástrico y el ácido ascórbico promueven la reducción del hierro férrico favoreciendo su absorción. Por otro lado, factores que comunmente se encuentran en las dietas basadas en vegetales, tales como el fitato, el oxalato, los polifenoles y los taninos, disminuyen la absorción de hierro no hemo. Durante la absorción del hierro no hémico, se encuentran involucradas varias proteínas (Tabla 14.1).

**Tabla 14.1**

Nombre	Localización celular	Función
DMT1 (transportador de metales divalente 1)	Apical	Cotransportador Fe <sup>2+</sup> /H <sup>+</sup>
DcytB (citocromo B duodenal)	Apical	Reducción de Fe <sup>3+</sup> a Fe <sup>2+</sup> para absorción por DMT1
β3 Integrina / Mobilferrina	Apical	Captación Fe <sup>3+</sup> y absorción celular, respectivamente
Hemo oxigenasa	Intracelular	Inicio de apertura de anillo hemo y posterior liberación de Fe
Paraferritina	Intracelular	Reducción Fe <sup>3+</sup> a Fe <sup>2+</sup>
Ferritina	Intracelular	Almacenamiento de Fe <sup>2+</sup>
Ferroportina	Basolateral	Excreción de Fe <sup>2+</sup>
Hefaestina	Basolateral	Oxidación de Fe <sup>2+</sup> a Fe <sup>3+</sup>
Receptor de transferrina	Basolateral	Unión de transferrina
Apo transferrina	Soluble en sangre	Transporte de Fe <sup>3+</sup>

Proteínas involucradas en la absorción del hierro dietario.

El transportador de metales divalentes (DMT1) es un cotransportador que además de Fe<sup>2+</sup>, cotransporta un protón (Fig. 14.2). Otros cationes pueden ser cotransportados por este transportador, tales como el Mn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> y algunos investigadores proponen que Cu<sup>2+</sup> podría ingresar a la célula. Este transportador es de suma importancia en la absorción de Fe al organismo. Se demostró que deleciones o mutaciones en el gen DMT1 producen una anemia severa por deficiencia de Fe, tanto en roedores como en humanos, sobre todo cuando la dieta es no-hémica.

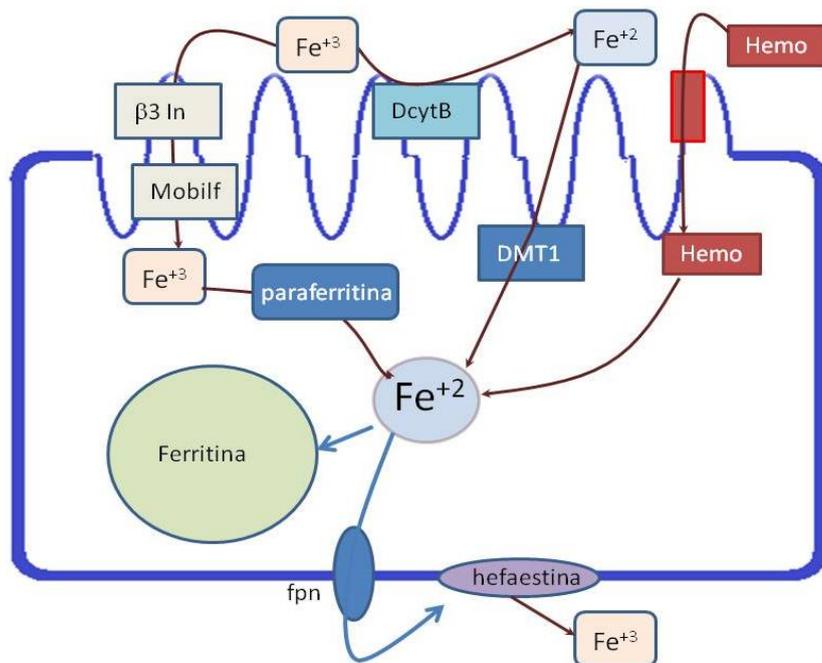


Figura 14.2. Esquema de un enterocito y sus mecanismos para absorber el Fe. β3 In: β3 Integrina; Mobilf: mobilferrina; fpn: ferroportina. (Imagen adaptada de Perez 2005)

La mayoría del hierro no hémico ingerido se encuentra en forma ferrica y este es incapaz de ser transportado por el DMT1, es por ello, que debe ser reducido a la forma ferrosa. Este proceso se lleva a cabo por acción de un citocromo llamado Citocromo b duodenal (DcytB). Este citocromo puede reducir al  $\text{Fe}^{+3}$  a  $\text{Fe}^{+2}$  gracias a un electron tomado del ácido ascórbico intracelular, lo que demuestra la importancia de la vitamina C en la absorción del hierro. Su expresión está aumentada en situaciones de hipoxia o de deficiencia de hierro dejando de manifiesto la necesidad de este citocromo para aumentar la absorción, sin embargo, se ha demostrado a partir de estudios usando ratones KO, que DcytB resulta no ser necesario para una eficiente absorción de hierro. Por otro lado, existe otro sistema de absorción de hierro que llevan a cabo la absorción del ion ferrico. La  $\alpha$ 3 integrina, capta al  $\text{Fe}^{+3}$  y luego se lo cede a la mobilferrina, la cual lo internaliza en la célula. Dentro del enterocito, una enzima llamada paraferitina reduce el  $\text{Fe}^{+3}$  a  $\text{Fe}^{+2}$ . Una vez dentro de la célula, el  $\text{Fe}^{+2}$  puede ser unido a diferentes sustratos para evitar que se almacene en forma libre, por ejemplo se puede unir a aminoácidos, a proteínas o distintos ácidos orgánicos siendo el citrato la forma mayoritaria. El destino del hierro dentro del enterocito depende de dos situaciones. Si las demandas de hierro son bajas, este se almacena en forma de ferritina. Contrariamente, cuando hay alta demanda de hierro, este pasa rápidamente hacia la membrana basolateral donde es transportado gracias a la ferroportina. Una vez que el  $\text{Fe}^{+2}$  cruza la superficie basolateral del enterocito, es oxidado gracias a una enzima anclada en la membrana plasmática llamada hephaestina para que de esta forma el  $\text{Fe}^{+3}$  pueda ser tomado por la apoferritina y pueda ser transportado en sangre a los diferentes tejidos que lo necesiten.

## Transporte en sangre. Transferrina

Una vez liberado a sangre, el Fe es transportado a las distintas células para su utilización. Para evitar los efectos tóxicos de hierro libre, mayoritariamente circula unido a una proteína llamada apotransferrina. Esta proteína es producida por el hígado y posee dos sitios de unión con alta afinidad a pH fisiológico para  $\text{Fe}^{+3}$ , requiriendo por cada hierro, un anión de carbonato o bicarbonato como reforzador de esta unión. Normalmente, la transferrina se encuentra saturada en un 30%, esto le da la capacidad de funcionar como un sistema buffer cuando existen grandes cantidades de hierro. Sin embargo, cuando se encuentra saturada, el hierro puede unirse a otras moléculas, tales como ligandos de bajo peso molecular o citrato formando un pool de Fe no unido a transferrina.

## Fe intracelular. Receptor de transferrina y Ferritina

La entrada de los átomos de hierro a la célula, se hace mayormente a través de la unión de la transferrina al receptor de transferrina. Existen dos tipos de receptores de transferrina, tipo uno (RTf t1) y tipo 2 (RTf t2). En la tabla 2 se resumen sus diferencias.

**Tabla 14.2**

	<b>RTf t1</b>	<b>RTf t2</b>
Afinidad por la transferrina	Alta	Baja
Ubicación	Membrana plasmática	Membrana plasmática
Órganos	Ubicua	Hepatocitos y precursor eritroide
Ubicados en ollos tapizados de Clatrina	Si	No
Función	Unión a la transferrina y endocitosis	Unión a la transferrina y regular expresión de hepcidina
Expresión regulada por IRE	Si	No

Principales diferencias entre RTf 1 y RTf 2.

Los RTf t1 se encuentran en ollos tapizados de clatrina en la membrana plasmática de las células, unen a la transferrina. A pH fisiológico, el receptor posee una alta afinidad por la transferrina con dos átomos de hierro, mediana afinidad con un átomo de hierro y baja afinidad por apotrasferrina. Luego de la unión a la transferrina, los complejos receptor-ligando son endocitados y se fusionan con endosomas. Bajo condiciones acidas de estos organelos (pH 5,5), la transferrina pierde afinidad por el hierro, liberándolo al interior de endosoma. Luego de su liberación, gracias a una DMT1 en la superficie del endosoma, el  $Fe^{+2}$  es transportado al citoplasma, previa reducción del  $Fe^{+3}$  en el endosoma (Fig. 14.3). Una vez realizado este proceso, el complejo RTf t1-apoferritina es transportado a la superficie de la célula donde, debido al pH neutro, se disocian y la transferrina vuelve a circulación.

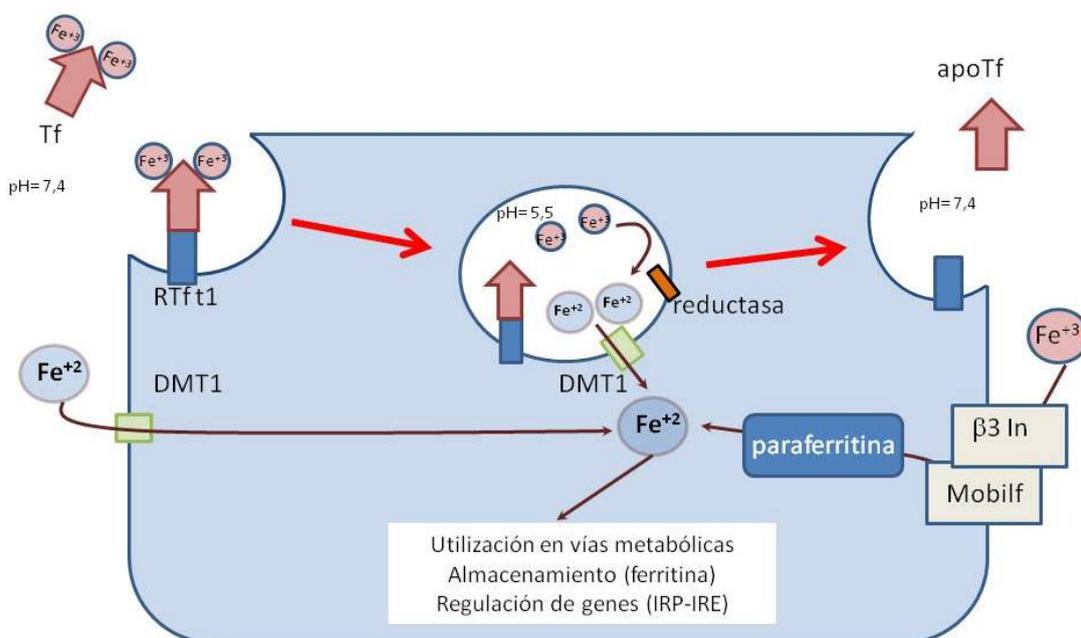


Figura 14.3. Distintas formas de ingresar el Fe a una célula típica y sus posibles destinos intracelulares. RTf t1: receptor de transferrina tipo 1. (Imagen adaptada de Perez 2005)

Otra forma que poseen las células de tomar el hierro es mediante los mecanismos que se han descrito en la figura 14.2, aunque estos procesos ocurren en mucha menor proporción que el mecanismo mediado por el complejo Transferrina-RTf tipo 1.

Una vez dentro de la célula, el hierro puede cumplir tres funciones básicas:

- 1.-Ser utilizado: es decir formar parte de las enzimas que necesitan hierro para su función (por ejemplo, proteínas hémicas, proteínas con clústeres de Fe-S, etc)
- 2.- formar parte de los depósitos: es decir, ser depositados dentro de la ferritina
- 3.- formar parte de la regulación de la expresión de ciertas proteínas (IRP-IRE)

Las células pueden almacenar el Fe bajo dos formas: como ferritina y como hemosiderina. La primera, la ferritina, es la forma de almacenamiento predominante, contiene fracciones de hierro soluble y móvil; en cambio, la hemosiderina es un depósito que resulta de agregados de la descomposición de la ferritina en los lisosomas secundarios y su nivel aumenta según aumenten los niveles de sobrecarga de hierro. La apoferritina resulta en una cubierta de 24 subunidades de dos tipos. La subunidad ligera L (PM 19.000 g/mol) y la subunidad pesada (PM 21.000 g/mol). Ambas, además de formar la cubierta de la ferritina, poseen funciones específicas. La subunidad H tiene actividad de ferroxidasa (transforma  $Fe^{+2}$  a  $Fe^{+3}$ ) mientras que la subunidad L, facilita la nucleación del hierro a partir de complejos de fosfato ferrico. En su interior, la ferritina puede albergar hasta 4500 átomos de  $Fe^{+3}$ . Al igual que el receptor de transferrina tipo 1, las expresiones de las subunidades de la apoferritina L y H están regulados mediante elementos IRE-IRP.

## **Regulaciones mediadas por Elementos que responden al hierro (IRE) – Proteínas que se unen a los Elementos que responden al hierro (IRP)**

Con el fin de obtener la concentración necesaria de Fe para que se lleven a cabo todas las reacciones bioquímicas que lo requieran, pero no tan elevada como para que ocurra un daño tóxico, la expresión del receptor de transferrina tipo 1 y la ferritina (además de otras proteínas) están reguladas por la unión o no unión de IRP a IRE. Los IRE (del inglés *Iron-responsive elements*) constituyen *loops* altamente conservados ubicados en las regiones no traducidas de varios ARNm. Estos pueden estar localizados en el extremo 5' o 3' del gen, pero nunca en ambas zonas. Si se ubican en el extremo 5', el ARNm posee un solo IRE, mientras que cuando están ubicados en el extremo 3', el ARNm posee 5 secuencias de IRE. A estos IRE, se unen los IRP (del inglés *iron-responsive element-binding proteins*). Al momento se han descrito dos IRP, el IRP1 y el IRP2. Si bien ambos funcionan como sensores de los niveles de hierro, IRP2 posee mecanismos de acción distintos al IRP1 y además es menos abundante. Otro punto en común que poseen ambos IRPs es que se unen a los IRE solo cuando hay baja concentración de hierro dentro de las células. Cuando los IRPs se unen a los IRE que se encuentran en la región 5' del ARNm, no permite que las subunidades de los ribosomas se unan y se genere la proteína. En cambio, cuando se unen a los IREs que se encuentran en la región 3' se estabiliza el ARNm impidiendo su degradación y permitiendo su traducción.

IRP1 poseen en su interior un cluster de 4Fe-4S, con esta conformación, este IRP posee actividad de aconitasa. Cuando los niveles de Fe disminuyen, este cluster cambia a una composición de 3Fe-4S, lo cual le permite unirse a los IREs (Fig. 14.4). A diferencia de IRP1, IRP2 carece del cluster formado de Fe-S y tampoco posee actividad de aconitasa. En su extremo N terminal, contiene una secuencia rica en residuos de cisteína, de esta forma, cuando los niveles de Fe son elevados, esta secuencia hace que la proteína pueda ser degradada por proteosoma.

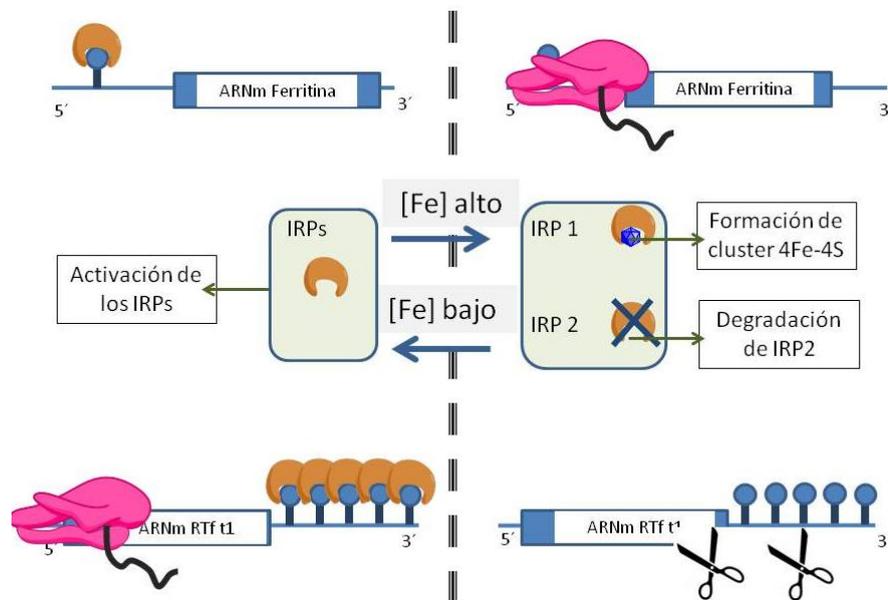


Figura 14.4. Mecanismo de regulación de expresión de genes mediante IRP-IRE.

A través de estos mecanismos se garantiza que se expresen aquellas proteínas que se necesitan cuando el hierro está en baja o en alta concentración. Por ejemplo (Fig.14.4), la traducción de los ARNm del RTf tipo 1 y de ferritina se encuentran regulados por este mecanismo. Los IRE de estos genes se encuentran en la región 3' y 5' de sus respectivos ARNm. Cuando los niveles de Fe disminuyen, los IRPs poseen afinidad por los IRE estabilizando el ARNm del RTf tipo 1 e impidiendo su degradación e inhibiendo que se sinteticen ambas subunidades de la ferritina, así, bajo estas condiciones, se expresa mayor cantidad del RTf tipo1 para aumentar los niveles de hierro intracelular y disminuye la expresión de ferritina y por tanto, el poco hierro intracelular que haya estará disponible y no almacenado. Cuando se logra este cometido (es decir, altos niveles de hierro) los IRPs se liberan de los IREs y de esta forma el ARNm del receptor puede degradarse disminuyendo la entrada de hierro a la célula. Al mismo tiempo las subunidades de ferritina pueden sintetizarse para poder almacenar el exceso de hierro dentro de las células. La lista de genes que se regulan por este sistema es larga, otros genes que se regulan por este mecanismo son Ala sintetasa eritroide, ferroportina, aconitasa, etc.

## Distribución y Balance

La distribución de hierro en el organismo es cerrada y eficiente. De los 3-4 g de hierro que hay en todo el cuerpo, se lo puede dividir en tres compartimientos (Fig. 14.5). Un compartimiento

de depósito, intracelular, que es no solo para almacenar el hierro, sino para evitar que el Fe no se encuentre libre y ejerza efectos tóxicos. Un compartimiento funcional, que representa el componente mayor de Fe, y el menor de los tres compartimientos es el de Fe en circulación, el cual posee menos de 1% del Fe total.

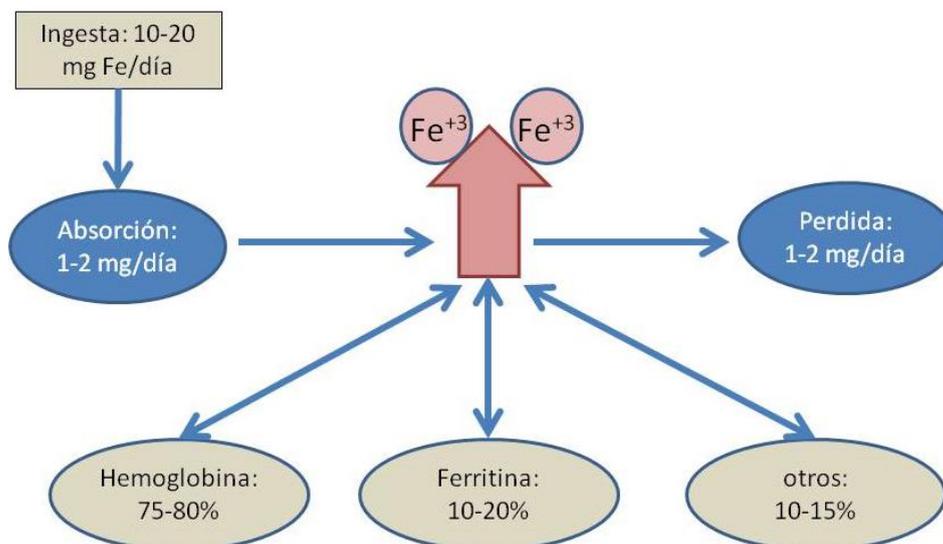


Figura 14.5. Absorción, distribución y eliminación de Fe en el organismo

Generalmente, una comida suele aportar entre 10 y 20 mg de Fe, de los cuales, solo el 10% (1-2 mg) es absorbido por el enterocito. Luego de ser absorbido, el Fe pasa a circulación para ser tomado por la transferrina y llevado por sangre a los órganos que lo necesitan. Diariamente, a su vez, se pierden 1-2 mg de Fe, mediante diversos procesos, tales como la descamación del epitelio, menstruación, etc. Es decir, se pierde por día una cantidad equivalente a lo que se absorbe y no existe un mecanismo fisiológico exclusivo para eliminar el exceso de hierro. Del total del hierro en el organismo, la médula ósea consume la mayor parte, cerca del 75 % del total, con el fin de producir la hemoglobina de los glóbulos rojos.

El 10 al 20% del Fe se encuentran en depósitos y alrededor del 10% está implicado en otros procesos como la producción de mioglobina, citocromos, etc.

La médula ósea consume alrededor de 20 mg de Fe por día, es decir de 10 a 20 veces más de lo que se absorbe. Para cubrir estas necesidades, el Fe debe ser reciclado a partir de la degradación de las proteínas que contienen Fe, donde diariamente, 20 mg de Fe es liberado por el sistema retículo endotelial luego de la degradación de los glóbulos rojos envejecidos (Fig. 14.6). Gracias a este reciclaje, la médula ósea puede llevar a cabo la producción de glóbulos rojos necesarios para reponer a los glóbulos rojos envejecidos. El resto del hierro, es almacenado en el hígado el cual lo liberara según la demanda del organismo.

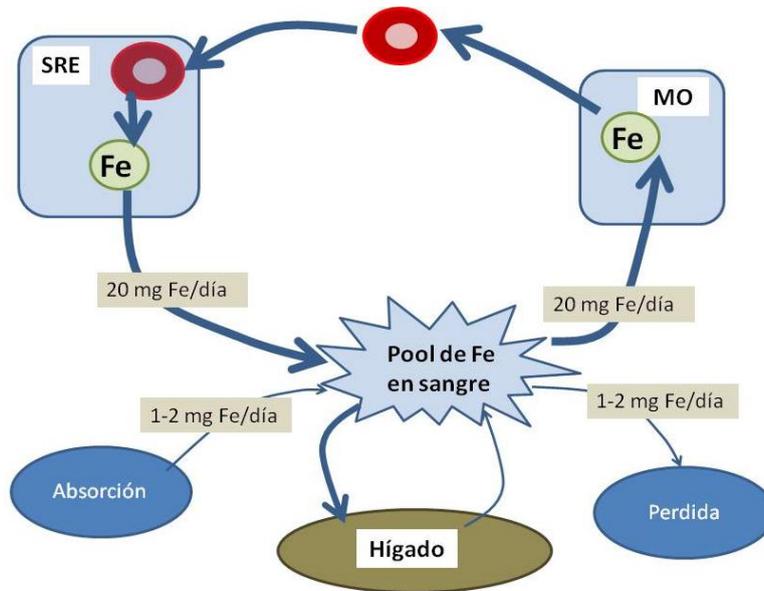


Figura 14.6. Esquema donde se muestra la importancia del reciclado del Fe. SRE: Sistema Retículo-Endotelial. MO: Medula Ósea. (Imagen adaptada de Pietrangelo 2004)

## Hepcidina

La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos que se descubrió en el año 2000, encontrándolo tanto en orina como en plasma. Es sintetizado por los hepatocitos y en un principio se observó que tenía actividad antimicrobiana. Su síntesis se ve estimulada ante procesos inflamatorios y por sobrecarga de hierro, siendo su rol, inhibidor de la captación intestinal del Fe, de la liberación del Fe desde los macrófagos y del transporte de Fe a través de la placenta, por lo que rápidamente se la consideró como la hormona que regula los niveles de Fe en el organismo. Este efecto se logra a través de la unión de Hecpidina a la ferroportina, haciendo que esta sea endocitada y degradada. De esta forma, frente a altos niveles de Fe, la hepcidina inhibe la liberación de Fe a sangre desde los enterocitos y los macrófagos (Fig. 14.7).

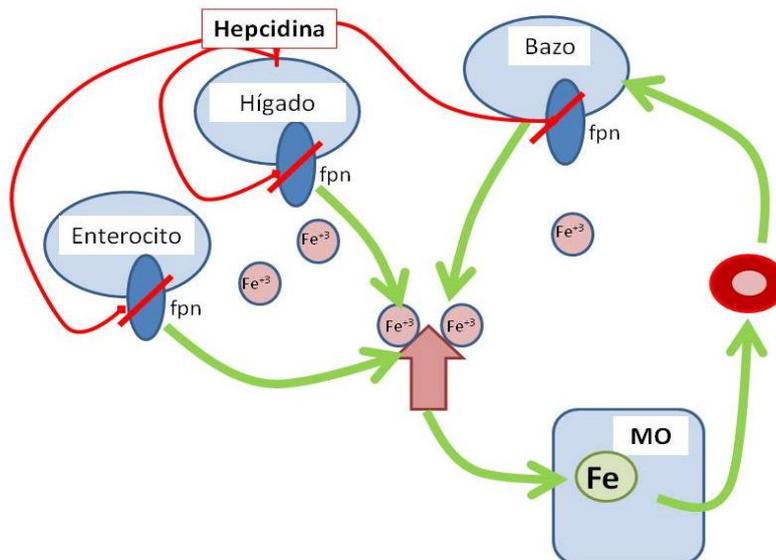


Figura 14.7. Efecto de la hepcidina sobre diversos tejidos

En cuanto a la regulación de la síntesis de la hepcidina, su expresión se encuentra regulada a nivel transcripcional a través de varias vías, que dependen de ciertas circunstancias o situaciones (Fig. 14.8).

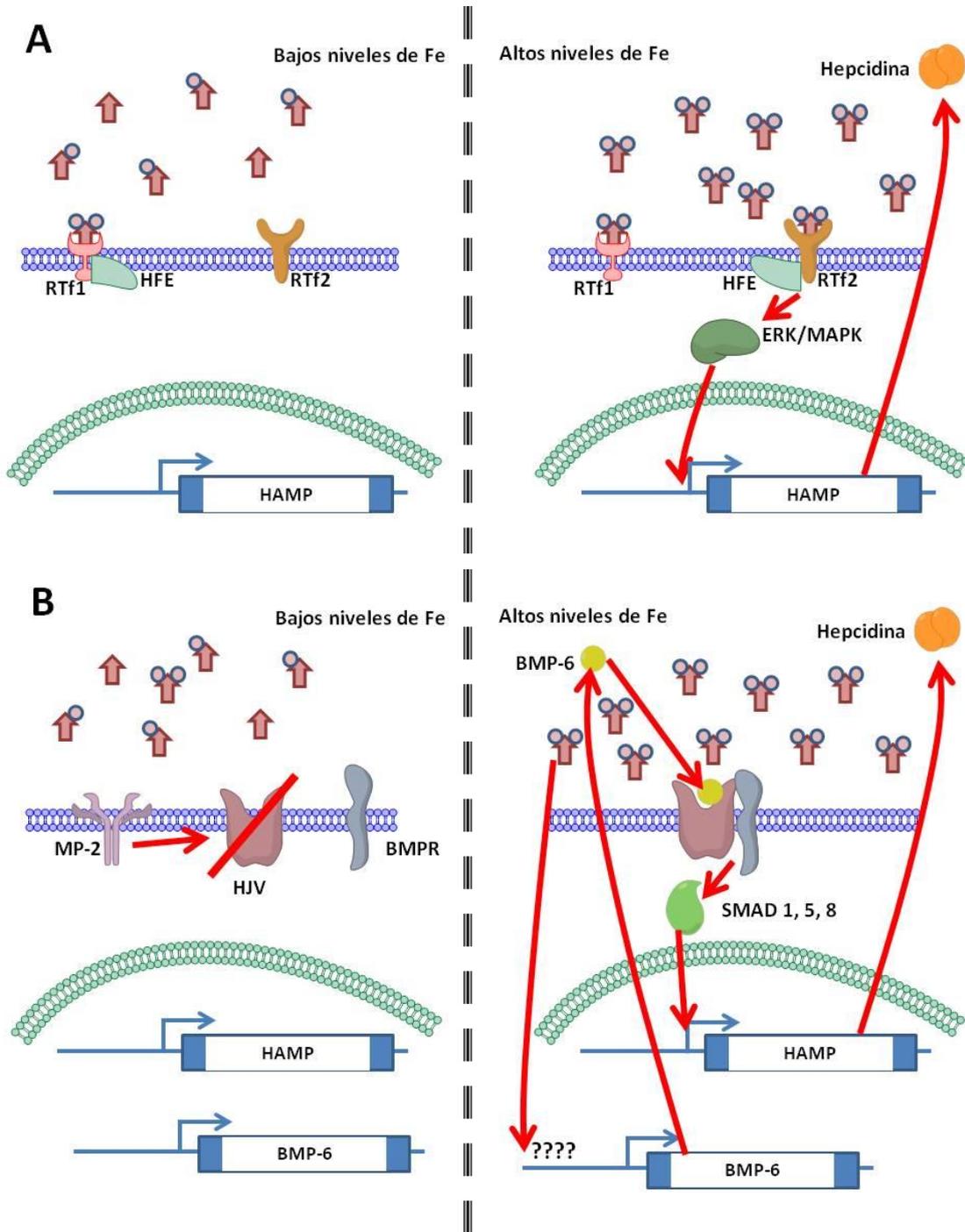


Figura 14.8. Aumento de la expresión de hepcidina cuando hay aumento de Fe en sangre. A. Via receptor de transferrina tipo 2 y HFE. B. Via hemojuvelina y Receptor de BMPs. (Imagen adaptada de Darshan 2009)

Cuando hay baja concentración de transferrina di férrica, la proteína de membrana HFE (del inglés *High Fe*) se encuentra unida al RTf t1. En situaciones de alta concentración de transferrina

di férrica, esta se une tanto a RTf t1 como al RTf t2. La unión de la transferrina a RTf t2, causa una disociación entre RTf t1 y HFE, haciendo que este último se una a RTf t2. El aumento del RTf t2 estabilizado por su unión a HFE produce un aumento de la expresión de la Hepsidina via ERK/MAPK (Fig 14.8A).

En condiciones de bajo contenido de Fe en el hígado, la expresión de hepcidina es baja. En estas circunstancias se regula en forma positiva de la expresión de la proteasa de membrana plasmática llamada matriptase-2 (MP-2). Esta proteasa corta e inactiva el correceptor de BMP (del inglés *Bone morphogenic protein*), llamado Hemojuvelina (HJV) lo que conlleva a una inhibición de la señalización de BMP y no produce aumento de la expresión de hepcidina. Cuando los niveles de Fe son elevados, aumenta los niveles de producción y secreción de BMP6, el cual se une a su receptor estabilizado por la unión de HJV. Este complejo fosforila una serie de proteínas SMAD (de su sigla en ingles *small mothers of decapentaplegic*) que conduce a la regulación positiva de la expresión de hepcidina (Fig 14.8B).

El mecanismo mejor estudiado es el que ocurre a través del mediador proinflamatorio IL-6. En caso de una infección, los niveles de IL-6 aumentan uniéndose a su receptor. Esta unión inicia la activación de la vía JAK-STAT3 el cual se une directamente al promotor para aumentar la expresión de hepcidina. De esta forma, cuando existe una bacteriemia, aumenta la expresión de hepcidina, a fin de disminuyan los niveles sanguíneos de Fe, los cuales son necesarios para que las bacterias lleven a cabo distintas reacciones bioquímicas (Fig 14.9).

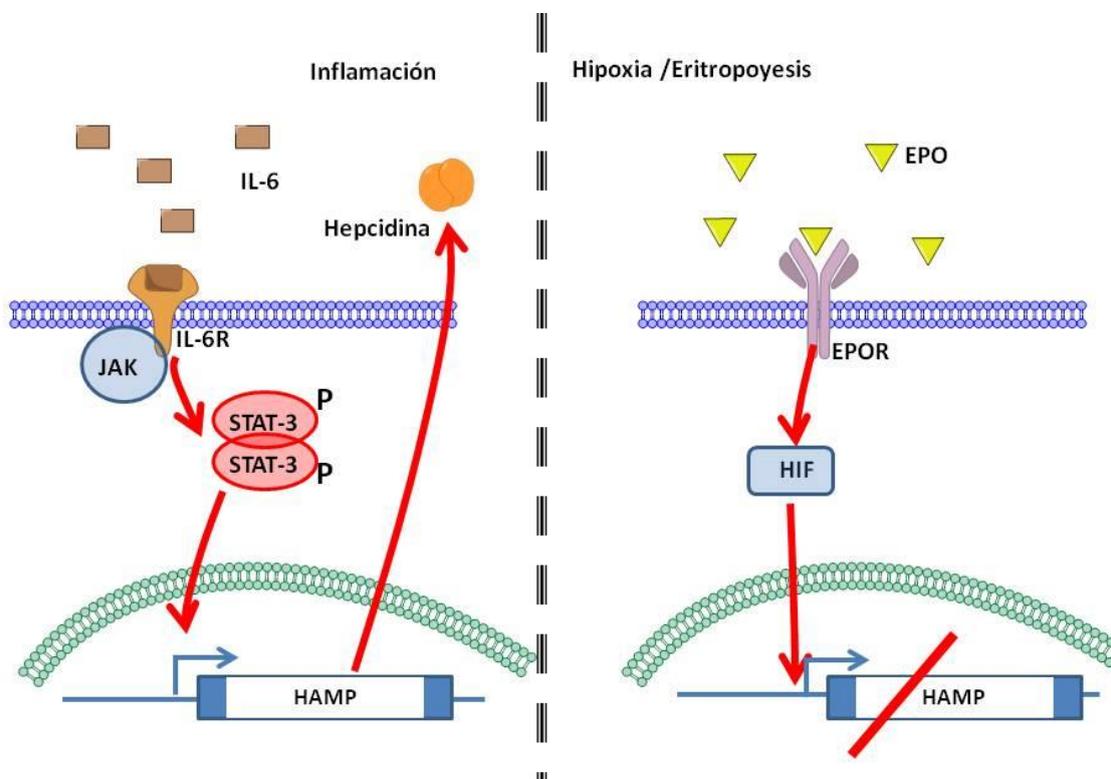


Figura 14.9. Regulación de la expresión de hepcidina en estado inflamatorio o en estado de hipoxia. (Imagen adaptada de Darshan 2009)

Otro mecanismo de regulación de la hepcidina es a partir de la disminución de  $O_2$ . El estado de hipoxia y la eritropoyesis son inhibidores de la expresión de hepcidina, esto se debe a que en estos dos estados es necesaria una continua y constante disponibilidad de Fe. Sin embargo, estas son las vías menos conocidas por las cuales se regula la expresión de hepcidina. Se ha demostrado que en estas condiciones, el aumento de la eritropoyetina, al unirse a su receptor, promueve la unión de HIF (de su sigla en inglés *Hypoxia-inducible factor*) al promotor y así reprime la expresión de hepcidina (Fig 14.9).

Como puede verse, no solamente la sobrecarga o disminución del Fe llevan a regular la expresión de la hepcidina. En estados de bajo Fe o bajo  $O_2$ , los niveles de hepcidina se encuentran disminuidos y por lo tanto habrá absorción de Fe por parte de los enterocitos y excreción de Fe por parte de los hepatocitos y de los macrófagos. En cambio, cuando hay aumento de los niveles de Fe o un estado inflamatorio, los niveles de hepcidina aumentan favoreciendo la internalización de la ferroportina y de esta forma disminuye la liberación de Fe a sangre.

## Hemocromatosis Hereditaria

La Hemocromatosis Hereditaria (HH) es un desorden del metabolismo del hierro que resulta de la alteración en los mecanismos que regulan la absorción de Fe, llevando a un aumento progresivo del Fe y daño orgánico. Es de carácter hereditario, con una incidencia de 1 en 200. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en el año 1865 por Armand Trousseau llamándola Diabetes bronceada debido a que los pacientes presentaban falla pancreática produciendo Diabetes mellitus e hiperpigmentación en la piel, además de afectar al hígado, el corazón y otras glándulas endocrinas. A mediados de 1990, se identificó al gen de HFE como causante de esta enfermedad, hoy en día, se sabe que mutaciones en otros genes pueden desencadenar esta patología. No obstante, sin importar el gen que se encuentra mutado, todas estas alteraciones conllevan en un defecto en la regulación de la hepcidina-ferroportina (Fig 14.10).

Dependiendo de qué genes se encuentre alterado, la HH se clasifica como tipo 1 (gen mutado: HFE); tipo 2A (gen mutado: HJV); tipo 2B (gen mutado: HAMP); tipo 3 (gen mutado: TRF2) y tipo 4 (gen mutado: SLC40A1, de ferroportina), donde la más frecuente, son las mutaciones que afecta a HFE.

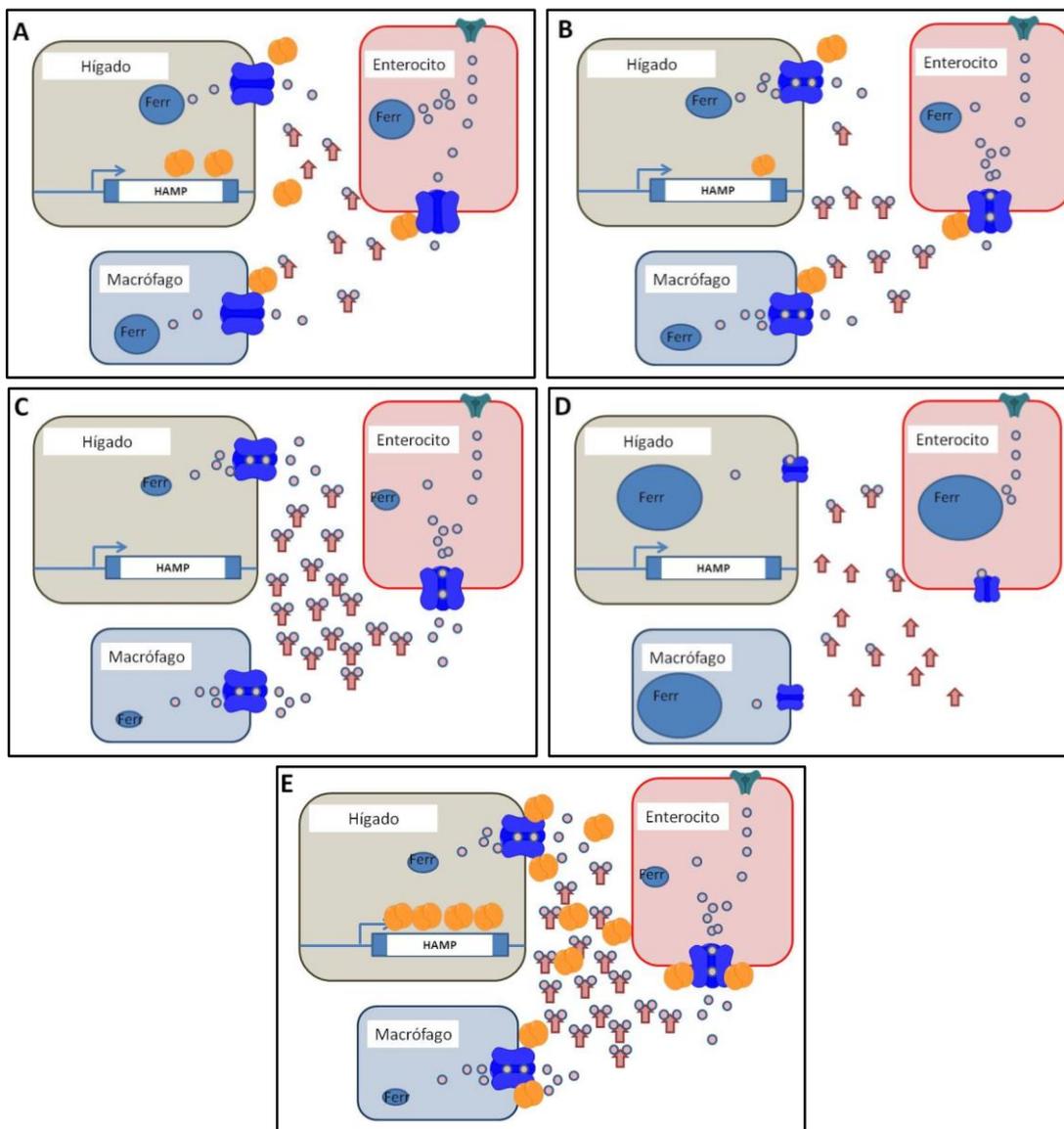


Figura 14.10. A.- estado normal, donde una expresión basal de hepcidina, mantiene los niveles dentro del rango normal de Fe en sangre. B.-disminución de los niveles de hepcidina como podría ocurrir en las mutaciones de HFE y RTf2. C.-gran disminución de los niveles de hepcidina, podría ser en las mutaciones de HAMP y HJV. D.- Actividad disminuida del transportador de ferroportina. E.-resistencia de la ferroportina a los efectos de la hepcidina. Ferr: Ferritina. (Imagen adaptada de Pietrangelo 2006)

## Hemocromatosis Hereditaria tipo 1

El gen implicado en esta forma de HH se llama HFE, siendo el tipo de herencia autosómico recesivo. HFE es una proteína ubicada en la membrana plasmática que pertenece a la familia de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase 1. Las dos mutaciones más frecuentes son C282Y (G845A) y H63D (C187G). De ambas mutaciones, la primera resulta en la mutación más prevalente de la población occidental con alta incidencia en europeos del norte con antecesores celtas o vikingos. Se cree que esta mutación ofrecía a estas poblaciones un efecto protector debido a su dieta baja en hierro. Esta frecuencia desciende desde el NO al SO de Europa.

Mutación en este gen desencadena una absorción aumentada de Fe en el intestino debido a una disminución en la expresión de la hepcidina, resultando en un aumento de los depósitos de hierro en forma silenciosa y asintomática durante años. El inicio de los síntomas ocurre entre la 4ta y 5ta década, siendo el aumento de la saturación de la transferrina la primera anomalía bioquímica detectable. El tratamiento a través de una flebotomía es eficiente, resultando en una disminución rápida de los niveles de hierro en sangre, sin producir riesgo de anemia.

## **Hemocromatosis Hereditaria tipo 2A**

El gen implicado en este tipo de HH es el HJV (antes denominado HFE2), asociado con una herencia autosómica recesiva. Este gen codifica para una proteína llamada hemojuvelina cuya función es actuar junto al receptor de BMP para poder llevar adelante la expresión de la hepcidina. Mutaciones en este gen causan daños en múltiples órganos, tales como el corazón, hígado, páncreas incluso puede causar hipogonadismo. A diferencia del anterior, en este tipo de HH disminuye fuertemente la expresión de hepcidina, lo cual presenta una clínica más severa a edades más tempranas (generalmente antes de 30 años). La saturación de la transferrina es la anomalía bioquímica que se detecta más tempranamente, siendo la flebotomía el tratamiento por elección para disminuir los niveles de saturación de transferrina sin riesgo de anemia.

## **Hemocromatosis Hereditaria tipo 2B**

En este caso, el gen afectado es el HAMP y al igual que los anteriores se transmite en forma autosómica recesiva. Este gen codifica para la expresión de la hepcidina y por lo tanto, mutaciones en este gen producirán una gran absorción de Fe en el enterocito por falta de hepcidina. Los principales órganos donde se acumula el Fe son el hígado, el corazón y las glándulas endocrinas produciendo un daño orgánico elevado. Al igual que en el caso anterior, la aparición de los síntomas ocurre antes de los 30 años, siendo los elevados niveles de transferrina saturada la primera manifestación. Nuevamente, el tratamiento de elección es la flebotomía sin producir riesgo de anemia.

## **Hemocromatosis Hereditaria tipo 3**

La HH tipo 3, tiene un fenotipo similar a la tipo 1, pero de incidencia rara. El gen implicado es el RTf2 que codifica para el receptor de transferrina tipo 2, el cual posee una afinidad por la transferrina saturada 25 veces menor que el RTf t1. Al igual que todos los casos anteriores, la anomalía clínica detectable más tempranamente es el aumento de la saturación de la transfe-

rina, la flebotomía ayuda a disminuir la concentración de Fe también en esta situación. Los principales órganos afectados resultan ser el hígado, glándulas endocrinas, corazón y el inicio de la clínica ocurre entre la cuarta y quinta década de vida.

### Hemocromatosis Hereditaria tipo 4

También llamada enfermedad de la ferroportina, este tipo de HH genera características clínicas, histológicas y bioquímicas distintas a las anteriores HH. El gen implicado en esta clase es el gen SLC40A1, el cual produce una enfermedad con herencia autosómica dominante y codifica para la ferroportina. Existe dos subclases de este tipo de HH: Tipo 4A.- las mutaciones en este gen lleva a una pérdida de función debido a una disminución de la expresión de la ferroportina en la superficie celular, lo que causa retención de hierro dentro de las células, en especial, los macrófagos y por lo tanto una consecuente restricción de hierro para la eritropoyesis. La de tipo 4B.- corresponde a mutaciones que hacen que la ferroportina sea refractaria a la acción de la hepcidina y por lo tanto, independientemente de los niveles de esta hormona, la ferroportina no se internaliza y se exagera la absorción de Fe. Por lo tanto, dependiendo del tipo de mutación en el gen, los pacientes pueden presentar diferencias en el fenotipo y expresión clínica. En cuanto al tratamiento, la flebotomía puede causar riesgo de anemia en tipo 4A debido a que los niveles de Fe en sangre suelen estar disminuidos, sin embargo, se puede notar que los niveles de ferritina en sangre permanecen altos. El inicio de la clínica suele ser entre la quinta y sexta década de vida.

### Expresión Clínica de Hemocromatosis Hereditaria

No todas las HH presentan la misma expresión fenotípica (Fig 14.11). Por ejemplo, mutación en HFE se asocia con HH t1, la cual se expresa clínicamente en la edad adulta y con una menor severidad clínica. Por otro lado, la HH t2 (A o B) se manifiesta a edades más tempranas y con una sintomatología más grave.

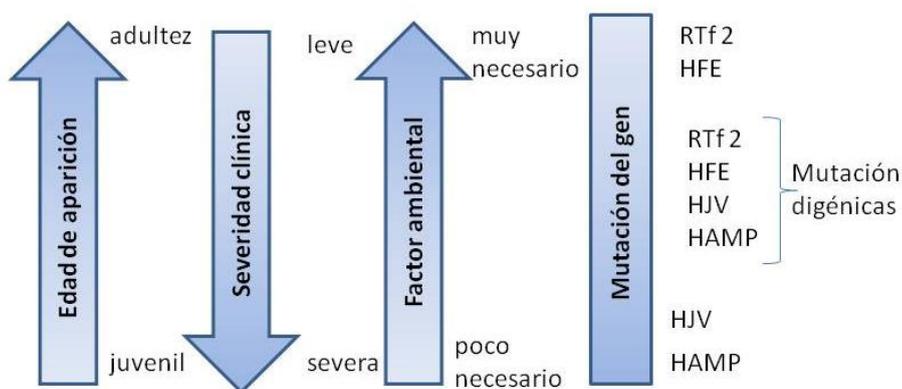


Figura 14.11. Edad de aparición de los síntomas, severidad de la clínica y la necesidad de factores ambientales en función de las mutaciones monogénicas o digénicas de las distintas HH.

Si bien, según el gen que se encuentra mutado producirá un fenotipo clásico, es importante destacar que las manifestaciones clínicas que pueden describirse, al igual que el rango de aparición de la enfermedad, resultan en un espectro continuo debido a que una misma persona puede presentar mutaciones en varios genes, de tal manera que su cuadro clínico puede ser algo intermedio.

Las manifestaciones clínicas reflejan el daño producido por acumulación de Fe en los tejidos y se expresan cuando los niveles de Fe acumulados alcanzan los 20-40 g, es decir, unas 10 veces más de lo normal.

La descripción clásica de la clínica incluye la triada de Diabetes mellitus, hiperpigmentación cutánea y hepatomegalia. Sin embargo, la combinación de síntomas al inicio de las manifestaciones clínicas son inespecíficos, tales como fatiga inexplicable, dolor abdominal o dolor articular, enfermedad hepática (desde ligera elevación de aminotransferasas con o sin hepatomegalia, cirrosis y carcinoma hepatocelular), enfermedades endócrinas (diabetes, hipogonadismo hipogonadotrópico, impotencia, e hipotiroidismo), enfermedad cardiovascular (arritmias e insuficiencia cardíaca) y enfermedad articular (artritis degenerativa).

## Diagnóstico

El diagnóstico debe considerarse en cualquier paciente con hepatomegalia inexplicable, hiperpigmentación, cardiomiopatía, artritis, DM y/o impotencia. En el laboratorio de análisis clínico se pueden medir:

- ✓ Hierro (Fe): método inmunturbidimétrico. Valor de referencia en hombres: 59-158 ug/dl; en mujeres: 37-145 ug/dl
- ✓ Transferrina: método inmunturbidimétrico. Valor de referencia: 200-360 mg/dl
- ✓ Ferritina sérica: método inmunturbidimétrico. Valor de referencia en hombres:30-400 ng/ml y en mujeres: 15-150 ng/ml.
- ✓ Índice de saturación de transferrina (IST): Valor de referencia; Valor de referenci: 20-50%.

En ausencia de causas secundarias de exceso de Fe, como ingesta excesiva de alcohol, anemias hemolíticas, transfusiones sanguíneas o en síndrome metabólico; estos parámetros de laboratorio elevados sugieren HH.

Se pueden realizar test genético para confirmar las mutaciones, los cuales no son invasivos como las biopsias hepáticas. A pesar que los test genéticos ayudan a realizar el consejo genético, resulta importante saber que las mutaciones denotan solamente susceptibilidad a la enfermedad, debido a que se necesitan factores ambientales para que se manifieste la HH.

## Tratamientos

Existen varias estrategias con potencial aplicación clínica, que se encuentran en estudio:

- ✓ Análogos de hepcidina: Aunque el tratamiento de elección actual para HH continúa siendo la flebotomía, los análogos de hepcidina podrían llegar a ser tratamientos de talasemias y otras anemias hereditarias que se acompañan de sobrecarga de Fe, casos en los que la flebotomía no es un tratamiento de elección.
- ✓ Antagonistas de hepcidina: los antagonistas de hepcidina podrán ser utilizado como tratamiento de anemias causadas por inflamación.
- ✓ Dosaje de Hepcidina en sangre o en orina: Puede ser útil para realizar el diagnostico diferencial entre Anemia infecciosa (donde hay aumento de los niveles de hepcidina) de anemia por deficiencia de Fe (donde hay una disminución de los niveles de hepcidina). Además, se podría realizar el diagnostico diferencial en HH tipo 1 y 3 (en las cuales hay una deficiencia de hepcidina) de la HH tipo 4A donde los niveles de de hepcidina están disminuidos.

## Referencias

- Anderson E, Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol*. 2013 (3) 315.
- Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of hepcidin expression. *Biometals* 2009 (22) 77.
- Fleming R, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med*. 2005 (352) 1741.
- Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014 (307) G397.
- Lawen A, Lane DJR. Mammalian Iron Homeostasis in Health and Disease: Uptake, Storage, Transport, and Molecular Mechanisms of Action. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013 (18) 2473.
- Limdi J, Crampton JR. Hereditary Haemochromatosis. *Q J Med*. 2004 (97) 315.
- Perez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005 (39) 301.
- Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis — A New Look at an Old Disease. *N Engl J Med* 2004 (350) 2383.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006 (1763) 700.
- Rossi E. Hepcidin - the Iron Regulatory Hormone. *Clin Biochem Rev*. 2005 (26) 47.
- Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et Biophysica Acta* 2015 (1852) 1347.