

HOMOCIGOTOS H63D CON HIPERFERRITINEMIA: ¿ES ESTE GENOTIPO LA CAUSA PRIMARIA DE LA SOBRECARGA FÉRRICA?

C. de Diego^a, S. Opazo^a, M.J. Murga^b, y P. Martínez-Castro^a

^aDepartamento de Genética, ^bDepartamento de Hematología. Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España.

La Hemocromatosis Hereditaria (HH) es una enfermedad que afecta al metabolismo del hierro, propiciando una sobrecarga férrica. Tres mutaciones fueron identificadas en el gen *HFE* como causantes de HH: C282Y, H63D y S65C. La homocigosidad de la mutación H63D ha sido asociada con un incremento de la saturación de la transferrina (TF) y de los niveles de ferritina sérica (SF). Nuestro estudio se realizó en 45 homocigotos H63D (31 varones y 14 mujeres) con sobrecarga de hierro y/o síntomas clínicos de Hemocromatosis. En estos pacientes se realizó un cribaje de 18 mutaciones conocidas en los genes *HFE*, *TFR2* y *FPN1*, además de la secuenciación completa del gen *HAMP* para excluir la posible existencia de factores genéticos modificadores relacionados con la sobrecarga de hierro. Los valores de sobrecarga de hierro, medidos por TF y SF, en nuestros pacientes homocigotos H63D eran significativamente más elevados que en los controles: TF $55 \pm 15\%$ vs. $35 \pm 15\%$ y SF 836 ± 368 #mg/L vs. 123 ± 43 #mg/L para pacientes y controles, respectivamente. Estos homocigotos H63D mostraban una extremada hiperferritinemia y no presentaban ninguna mutación adicional en los genes examinados. De acuerdo con los estudios genéticos adicionales, creemos con una elevada probabilidad que no intervienen factores genéticos que pudieran ser responsables de la sobrecarga de hierro y que realmente la causa primaria de la sobrecarga férrica es la homocigosis de la mutación H63D. Sin embargo y a pesar de nuestros resultados, no se puede excluir completamente la existencia de factores genéticos modificadores, ya que existe un precedente en el gen *HFE*. En él, se han descrito factores genéticos modificadores asociados a la mutación C282Y, pero nunca asociados a la mutación H63D.