

Alteraciones del metabolismo del hierro

Aurora Navajas
Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica
Hospital de Cruces/Baracaldo, Bizkaia
Universidad del País Vasco

Introducción

Todos los pediatras hemos diagnosticado y tratado alguna vez anemias ferropénicas y situaciones de deficiencia de hierro. Conocemos que las dos épocas de la edad infantil de mayor aumento de las necesidades de este metal corresponden a los dos primeros años de la vida y al periodo puberal tardío y si tratamos adolescentes tratamos las ferropenias por pérdidas menstruales de las niñas. Despistamos los trastornos de absorción tanto los debidos a parasitosis intestinales sobre todo las giardiasis, como la anemia ferropénica asociada a la enfermedad celíaca, con las determinaciones adecuadas, anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa, buscamos el *Helicobacter pylorii*, despistamos las hernias de hiato, esofagitis, divertículo de Meckel.

Es decir las patologías conocidas que cursan con deficiencia de hierro bien por aumento de las necesidades o pérdidas de sangre o bien por defectos de absorción del metal, nos resultan familiares, pero cada vez asistimos a mayor número de niños que presentan algo más conocido para el hematólogo de adultos, que es la anemia asociada a la enfermedad inflamatoria más o menos crónica y recurrente.

Los avances en biología molecular permiten diagnosticar enfermedades que asocian sobrecarga de hierro y son formas constitucionales de hemocromatosis, en las que se puede hacer un estudio familiar. En estos casos y en las formas adquiridas de exceso de hierro por sobrecarga transfusional, podemos instaurar un tratamiento preventivo para atenuar el daño futuro que supone el depósito de hierro en los órganos.

Conceptos generales del ciclo del hierro y nuevas proteínas.

El hierro es un metal esencial para la vida y se encuentra en la mayoría de los organismos vivos. Las proteínas que mantienen la integridad de la célula por su actividad enzimática, catalasas, peroxidases y oxigenasas, contienen hierro y son necesarias para el transporte del oxígeno a los tejidos. El hierro interviene en el crecimiento y la multiplicación celular y es necesario para que la enzima ribonucleótido reductasa catalice la reducción de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, por lo tanto es clave en la síntesis del ADN. Tiene un elevado potencial redox, puede producir toxicidad al catalizar la transformación de radicales superóxido (O_2) en radicales libres (OH). Para evitar la toxicidad precisa de un sistema regulador de absorción y excreción adecuado.

La distribución del hierro en el organismo se hace en dos compartimentos: el primero está formado por la hemoglobina, la mioglobina, la transferrina y las enzimas que actúan como cofactores y el segundo es un compartimento de depósito formado por la ferritina y la hemosiderina que constituyen las reservas de hierro del organismo.

Del contenido total de hierro, que en el hombre supone de 4 a 5 gramos y en la mujer algo menos, el 60-70% forma parte de la hemoglobina (3,4mg/g de hemoglobina), otro 15% forma parte de la mioglobina y las enzimas, del 20 al 30% está en los depósitos

(hepatocitos) y una pequeña cantidad 0,2% (3-5mg) es hierro circulante unido a la transferrina.

Cada día el hierro que proviene de la destrucción de los hematíes por el sistema reticuloendotelial SER, se moviliza y supone de 20-30mg. La ingesta aporta de 1-2mg. Este hierro se reutiliza y se incorpora a los precursores eritroides de la médula ósea y una pequeña cantidad de 1-1,5mg se pierde por las heces, la orina, y el sudor. Estas pérdidas son mayores durante la menstruación.

La absorción del hierro es el 10% del ingerido en la dieta. El individuo sano tiene escasas necesidades de hierro que van a variar según la ingesta, los depósitos, la hipoxia tisular y factores intestinales que van a facilitar o impedir su absorción sobre todo a nivel del duodeno y parte alta del yeyuno. Las proteasas del intestino (intraluminales y de la membrana del enterocito), liberan el grupo hemo de la hemoglobina, y mioglobina y lo incorporan al pool celular, este hierro hemínico es más fácil de absorber que el hierro inorgánico de la dieta que por acción del ácido clorhídrico del estómago y por las ferredoxinas de la membrana apical del enterocito pasa a la forma reducida, hierro ferroso (Fe^{2+}), ya soluble y capaz de atravesar la membrana de la mucosa intestinal. El ácido ascórbico facilita dicha absorción.

En la membrana luminal intestinal se ha identificado una proteína transportadora de metales bivalentes la DMTI (Nramp 2 y DCTI). Su expresión está regulada por las proteínas reguladoras del hierro (IRP) que interactúan con una estructura de la región 3 del ARN mensajero conocida como elemento de respuesta al hierro (IRE). La expresión de la proteína aumenta en las ferropenias y disminuye en las sobrecargas de hierro.

El hierro reducido que ha pasado al citoplasma del enterocito, es oxidado por una cuproproteína similar a la ceruloplasmina pero que solo actúa en el intestino llamada hephaestina. Una parte del hierro es transportada al plasma por otra proteína IREG, también llamada SLC1A3, ferroportina I y MTPI y otra parte es almacenada en su interior en forma de ferritina hasta su descamación. La mucosa protege al organismo de la sobrecarga de hierro de los alimentos, almacena el exceso de mineral y luego lo excreta durante el recambio celular normal.

La regulación de la absorción del hierro se hace en las criptas de Lieberkühn en los enterocitos inmaduros, que obtienen el hierro de la circulación, y no intraluminal, a través del receptor de la transferrina (RcTf). Si el hierro plasmático está disminuido aumenta el paso de hierro de la luz intestinal al enterocito y a la inversa. El control de este paso se debe a la hepcidina que es un péptido antimicrobiano de síntesis hepática codificada por el gen HAMP que está asociado a la hemocromatosis juvenil (HH tipo 2B). La expresión de este péptido aumenta cuando existen niveles altos de hierro en plasma, pero los mecanismos de modulación de la síntesis de hepcidina no son bien conocidos, aunque se relaciona con la síntesis de interleukina-6 también elevada en la anemia de los trastornos crónicos (inflamación) y disminuida por el grado de eritropoyesis y la hipoxia.

La hepcidina y la hemojuvelina son dos proteínas que juegan un papel muy importante en la homeostasis del hierro y que fueron descubiertas gracias al estudio genético de la hemocromatosis juvenil. El locus de la hepcidina está ligado en la mayoría de los casos de HH al locus de la hemojuvelina situado en el cromosoma 1q21. El gen de la hemojuvelina, llamado HFE2 se expresa en músculo esquelético, hígado y corazón. Esta

proteína carece de función conocida pero juega un papel en la homeostasis del hierro y los pacientes con mutaciones de la misma, son normales pero tienen bajos niveles de hepcidina y, presentan también sobrecarga de hierro.

La hepcidina es una hormona plasmática de 20-25 aminoácidos que se expresa en el hígado. Amortigua o disminuye la absorción del hierro e impide la liberación del hierro de los macrófagos. Los pacientes con HH no producen hepcidina y su síntesis está suprimida si existen mutaciones. Por el contrario niveles aumentados de hepcidina producen disminución de la absorción intestinal del hierro y macrófagos ricos en hierro y anemia como la asociada a los procesos inflamatorios crónicos.

En general cuando se produce un exceso de hierro en el organismo se habla de hemocromatosis y cuando se produce un déficit del mismo de anemia ferropénica.

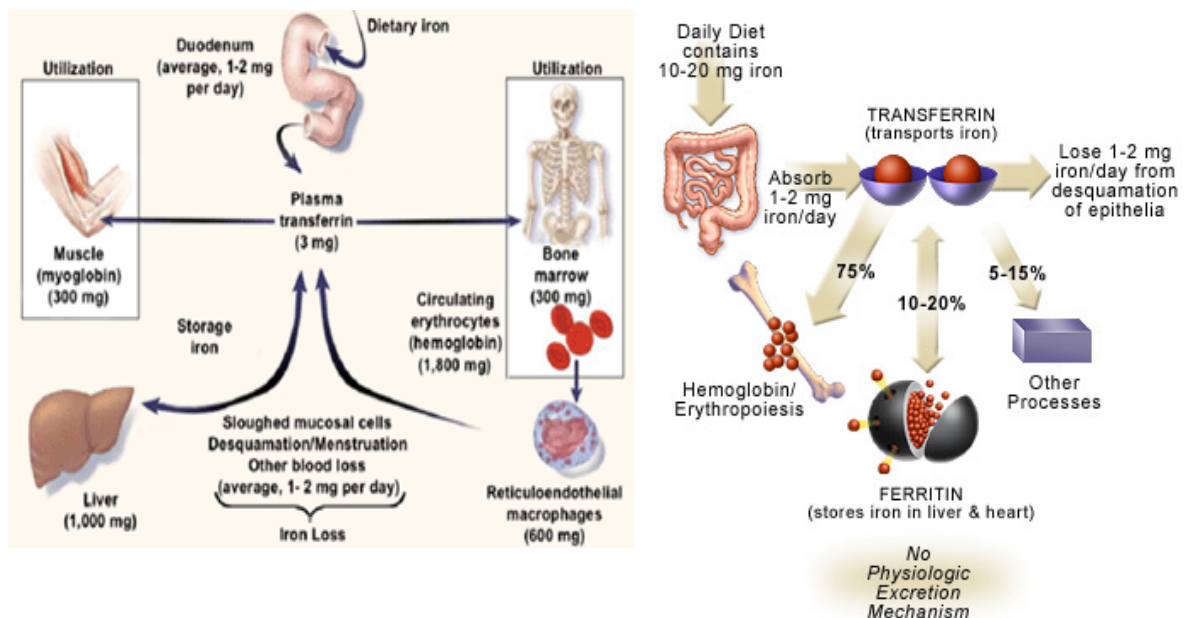
Se deben diferenciar, la hemocromatosis hereditaria (HH) con mutaciones genéticas del gen HFE siendo las más frecuentes la C282Y y /o H63D y de predominio fenotípico del adulto, de la hemocromatosis secundaria o adquirida en ciertas enfermedades con sobrecarga férrica. En ambos casos las manifestaciones clínicas son similares.

Aunque los avances en el conocimiento de las bases moleculares para entender la regulación del hierro de la dieta son importantes, se desconoce todavía el mecanismo complejo de la absorción del hierro en diferentes situaciones y poblaciones.

El transporte del hierro se realiza en su mayoría en el plasma unido a la transferrina (TP), que es una proteína que se sintetiza en el hígado. También existe hierro de transporte no ligado a la transferrina que es más importante en los casos de sobrecarga. Todos los tejidos poseen un receptor de la transferrina que se expresa en la superficie celular y que regula la captación de hierro de acuerdo a las necesidades, y que puede no unirse a la transferrina y queda como receptor soluble en plasma.

El hierro es almacenado en forma de ferritina o hemosiderina o utilizado para formar hemo proteínas (hemoglobina, mioglobina, citocromos, etc..), o proteínas que poseen el grupo Fe-S (hierro-azufre) implicadas en la cadena respiratoria mitocondrial. Finalmente el exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina en el SRE del hígado, bazo y médula ósea.

Nos parece indicado el exponer a continuación dos gráficos tomados de la Biblioteca John Hopkins, USA del metabolismo del hierro que simplifican el texto previo.



El hierro se libera a la circulación en forma ferrosa y es convertido en férrico por la ceruloplasmina plasmática, para que sea captado por la transferrina que lo transporta y distribuye al resto del organismo. La hemosiderina es insoluble en agua y contiene un 30% más de hierro que la ferritina. Las reservas de hierro son de 500-1500mg en el hombre y de 300-1000mg en la mujer dependiendo de la nutrición. Si el hierro intracelular está elevado, los factores reguladores del hierro (IRF se disocian de los elementos de respuesta al hierro (IREs), se aumenta la traducción del mRNA de la ferritina y se acelera la degradación del mRNA de los receptores de la transferrina y se mantiene el equilibrio entre captación y almacenamiento intracelular del hierro.

Anemia de los procesos crónicos e inflamatorios

En los procesos infecciosos tanto agudos como crónicos, en procesos inflamatorios y en enfermedades neoplásicas se produce una anemia hipoproliferativa normocítica y normocrómica y menos veces microcítica hipocrómica que cursa con:

- valores de hierro sérico bajos
- capacidad de transporte de hierro sérico disminuida
- niveles normales o altos de ferritina sérica

La situación está mediada por las citocinas inflamatorias liberadas en las distintas enfermedades causales sobre todo interleukina 6 y 1, que inducen la síntesis de hepcidina. Estas citocinas actúan sobre los precursores eritroides y paralizan en parte la eritropoyesis. Existe una falta de movilización de la reserva de hierro de los macrófagos, y una menor absorción de hierro, que va unida a una producción inadecuada de eritropoyetina, y una cierta disminución de la vida media eritrocitaria.

La hepcidina es una proteína reactante de fase aguda regulada por la inflamación y la infección, presenta niveles altos y es la causante del proceso. Su excreción en orina puede ser del 100% respecto al valor basal. Los valores séricos y urinarios de hepcidina correlacionan con la ferritina sérica pero no con el grado de la anemia y no sirven para el diagnóstico de la anemia de la inflamación.

Son anemias que no responden al tratamiento con hierro y sólo en parte a la eritropoyetina.

Papel de la dieta en el metabolismo del hierro

Se entiende por biodisponibilidad la proporción de un nutriente en un alimento o dieta que es capaz de absorberse y utilizarse para funciones metabólicas normales o para acumularse. Es decir la capacidad de un nutriente de ser utilizado. (Vaquero 1998).

El hierro mejor utilizado por el organismo es el que proporcionan los alimentos en forma hemo y no el inorgánico. El complejo hierro-porfirina se absorbe intacto de manera desconocida. El hierro más abundante en las dietas que puede llegar hasta el 80% del total de hierro alimentario es en forma no hémica. En cambio el 20-30% del hierro absorbido es de forma hemo y menos del 15% es hierro inorgánico que es el que puede ser manipulado en la dieta para ser absorbido.

Existen factores que facilitan la absorción del hierro no hémico, y se dividen en facilitadores, que son los péptidos que se liberan durante la digestión de los alimentos proteicos y se combinan con el hierro y forman complejos solubles y que si el medio es ácido se mantienen solubles y se favorece la absorción. Las sales ferrosas (formas reducidas se absorben mejor que las formas férricas formas oxidadas. Otros la inhiben.

A) Factores Estimuladores

Carne, pescado, pollo
Vitamina C
Ac. Grasos saturados
Aceite de oliva

B) Factores Inhibidores

Fibra dietética
Polifenoles (té)
Acido fítico
Calcio, zinc

¿Cómo medir la absorción de hierro?

El método de balance consiste en medir diferencia entre la cantidad de hierro ingerida y la excretada en las heces pero tiene errores importantes y es poco práctico.

El incremento en el hierro sérico y la hemoglobina es poco sensible

La monitorización fecal con isótopos de hierro y la aparición y desaparición del hierro en plasma sin marcaje incrementan la sensibilidad.

La técnica más utilizada es la incorporación de isótopos ^{57}Fe y ^{58}Fe a la hemoglobina. Se administra el isótopo con los alimentos y se mide en sangre a los 14 días la incorporación del isótopo a los eritrocitos o a los reticulocitos.

Perfiles de diagnóstico de la carencia de hierro

Sideremia (Fe).- Tiene un valor escaso de forma aislada, pues varía con la dieta, ingestión de hierro y muchos procesos y debe medirse con otros parámetros

Capacidad total de transporte de la Transferrina (CAP).- Se evalúa por métodos colorimétricos o midiendo la transferrina y aplicando un factor de corrección.

Transferrina (Tf).- Puede transportar 1,2 o ninguna molécula de hierro. En situaciones de sobrecarga está muy saturada y transporta dos moléculas de hierro. En deficiencias sucede lo contrario, hay mucha apoferritina .

Índice de Saturación (SAT).- Se obtiene dividiendo la sideremia por la CAP y da el porcentaje de transferrina que transporta hierro. Indica el hierro disponible para la eritropoyesis y es un buen marcador del déficit funcional de hierro.

Ferritina sérica. Es la mejor prueba, de forma aislada para reflejar el metabolismo del hierro, pero al ser un reactante de fase aguda pierde valor en procesos inflamatorios e infiltrativos.

El receptor sérico de la Transferrina y el test de absorción del hierro son menos utilizados.

Anemia Ferropénica

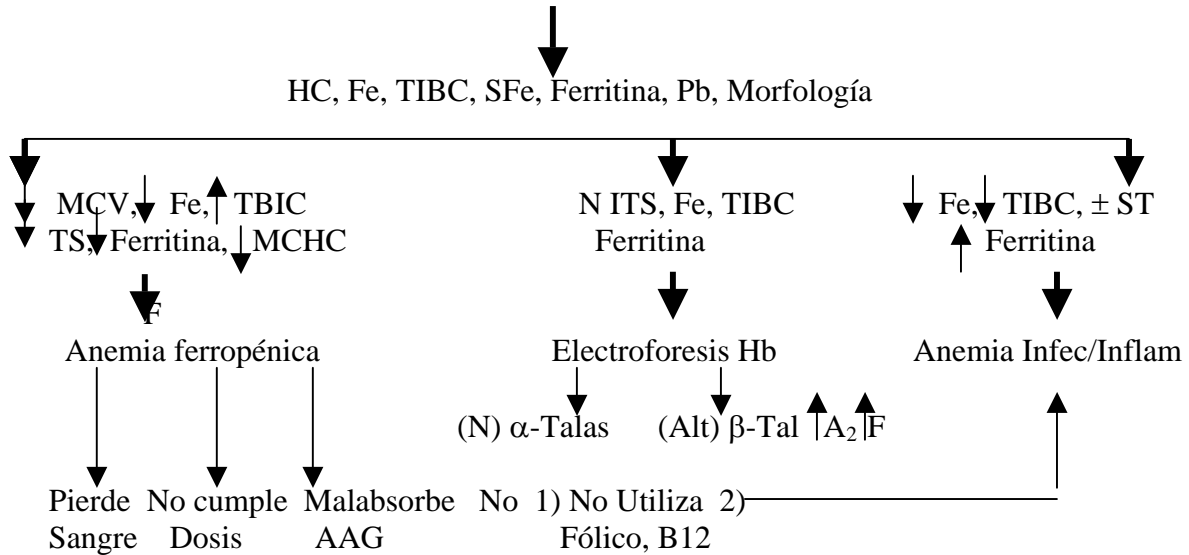
Es la situación más frecuente en la patología pediátrica y el perfil férrico que utilizamos para hacer el diagnóstico es el siguiente:

1. Sideremia baja
2. Capacidad de transporte de Transferrina elevada
3. Índice de saturación férrica disminuido
4. Ferritina sérica baja.

En la anemia de tipo inflamatorio o asociada a procesos crónicos la sideremia y la capacidad de transporte están disminuidas, la saturación está normal o disminuida pero la ferritina sérica está normal o elevada, en general es superior a $100\ \mu\text{g/l}$. En estos casos es muy útil determinar el receptor soluble de la transferrina, que es independiente

de la presencia de inflamación y que se eleva en las situaciones de ferropenia y permanece normal en las anemias de tipo inflamatorio.

Tabla 1 Qué hacer cuando la anemia ferropénica no responde al Hierro oral



Dado que las situaciones ferroprivas carenciales habituales en los lactantes y en los adolescentes no suelen suponer un problema de diagnóstico en las consultas de pediatría de atención primaria, ni tampoco el despistaje de la anemia ferropénica asociada a la enfermedad celíaca, nos ha parecido interesante establecer las diferencias analíticas observadas en la anemia de los procesos inflamatorios crónicos.

Tabla 2 Criterios diagnósticos de anemia ferropénica AF y trastorno crónico ATC

	AF	ATC	ATC+F	Normal
Sideremia (µg/dl)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	>45
TIBC (µg/dl)	↑↑↑	N↓	N ↓	200-380
Ferritina (ng/ml)	↓	N↑	↑ N	15 - 200
Receptor TRFs (mg/l)	↑	N↓	N	0,8 - 3,3
Indice R/F	↑	↓	N ↑	1,50 ± 0,8
Ret-Y	↓	N	↓ N	1660 - 1860

Un nivel de ferritina <15 ng/ml indica ferropenia

Tratamiento de la deficiencia de hierro

Cuando los valores de Ferritina son <15ng/ml se utilizan sales ferrosas por vía oral

Dosis 3mg Fe⁺⁺/kg/día en ayunas, durante 60-90 días

El hierro intravenoso se reserva para los casos de falta de absorción, incumplimiento grave y, enfermedad inflamatoria intestinal. Uso hospitalario es 14 veces más caro.

Eritropoyetina utilizada en casos de secreción inadecuada de la hormona. Se administra y se asocia al tratamiento con hierro a dosis de 150 mg/kg/dosis 3 veces a la semana, con tratamiento de la enfermedad de base (renal, neoplásica, cirugías sangrantes).

Perfiles de diagnóstico de la sobrecarga de hierro

Los dos métodos biológicos más básicos y con más frecuencia utilizados consisten en, medir la saturación de hierro y la Ferritina en el suero de los pacientes, y monitorizar los cambios evolutivos de ambas, de forma periódica si están en tratamiento .

En el hígado es donde más cantidad de hierro se acumula y en los pacientes sometidos a transfusiones repetidas y tratados con quelantes de hierro es importante valorar el depósito que se va acumulando. Deben utilizarse técnicas no agresivas, antes de acudir a la biopsia hepática y de ahí que se indiquen los métodos de imagen pero la ecografía no puede detectar el depósito de hierro en el hígado y la tomografía computerizada es poco sensible, por lo que actualmente se utiliza la Resonancia Magnética, aunque precisa todavía un mayor rango de utilización, para establecer un grado de correlación que evite las variaciones de depósito por zonas y permita estandarizar las mediciones. Igualmente la Resonancia Magnética nos podrá permitir valorar la sobrecarga de hierro de otros órganos como son el bazo, páncreas y corazón.

¿Cuándo está indicada la biopsia hepática?

Se utiliza con fines pronósticos para determinar el grado de fibrosis y el patrón de sobrecarga férrica (ferritina versus hemosiderina) en los casos siguientes

- . En los homocigotos de la mutación C282Y”
- Con ferritina sérica mayor de 1000µg/l
- Mayores de 40 años
- Con riesgo adicional de hepatopatía

En la hemocromatosis neonatal el hierro se deposita en los tejidos fetales con distribución similar a la hemocromatosis hereditaria y produce la muerte fetal tardía o neonatal precoz, con necrosis hepatocelular extensa, fibrosis y hemosiderosis. Se piensa que puede estar relacionada con la infección intrauterina y no con la hemocromatosis hereditaria del adulto

En la talasemia se pueden acumular de 2 a 5 gramos de hierro al año dependiendo de las transfusiones y la sobrecarga, puede agravarse por hepatitis crónica asociada por virus C en el 91% de casos, con fibrosis en el 45% y cirrosis en el 8% de los pacientes.

Situaciones más comunes de sobrecarga férrica

Cuando la eritropoyesis es normal, el hierro plasmático en exceso del que se une a la transferrina, se va a depositar en las células del hígado y bazo principalmente. Si la eritropoyesis es anormal, la rotura de los eritrocitos produce una sobrecarga férrica y el hierro se deposita en las células del sistema mononuclear fagocítico y más tarde en las células parenquimatosas.

La *hemocromatosis* implica daño tisular por depósito de hierro, bien sea primaria (hemocromatosis hereditaria o genética) o secundaria (hemocromatosis adquirida). Aunque al principio el daño tisular no sea evidente.

La *hemosiderosis* cursa con depósito de hierro pero no implica daño tisular

Las situaciones que cursan con sobrecarga férrica en la infancia son raras, por lo tanto subrayaremos las más frecuentes dentro de la clasificación de los adultos.

Clasificación

1. Hemocromatosis hereditaria
 - a. Hemocromatosis hereditaria (Tipo 1 HFE)
 - b. Hemocromatosis juvenil (Tipo 2)
 - i. Ligada al cromosoma 1q (subtipo 2A) (HJV hemojuvelina)
 - ii. Anomalía en la hepcidina (HAMP)
 - c. Deficiencia en el receptor 2 de la transferrina (Tipo 3)
 - d. Deficiencia de ferroportina (sobrecarga férrica africana Tipo 4)
2. Hemocromatosis secundaria
 - a. Enfermedades hematológicas
 - i. Trastornos hereditarios
 1. Talasemias
 2. Deficiencia de piruvatoquinasa
 3. Anemia diseritropoyética
 4. Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
 5. Esferocitosis hereditaria
 6. Anemia sideroblástica (deficiencia de ALA-S)
 - ii. Trastornos adquiridos
 1. Anemias sideroblásticas y otras diseritropoyéticas
 2. Cualquier anemia que requiera transfusiones múltiples (sin pérdida de sangre)
 - b. Enfermedades hepáticas
 - i. Hepatitis crónica B y C
 - ii. Hepatopatía alcohólica
 - iii. Esteatohepatitis no-alcohólica
 - iv. Porfiria cutánea tarda
 - v. Estado postanastomosis porto-cava
 - c. Sobrecarga de la ingesta férrica
 - d. Otros
 - i. Hemocromatosis neonatal
 - ii. Aceruloplasminemia

- iii. Terapia prolongada con cimetidina
- iv. Insuficiencia renal crónica /trasplante renal
- v. Sobrecarga férrica africana

Algunos datos prácticos de la hemocromatosis hereditaria tipo 1

- Se debe a mutaciones en el gen HFE
- Homocigotos C282Y, autosómica recesiva, varones y en la raza blanca
- Heterocigotos compuestos C282Y/H63D portadores
- Homocigotos H63D, no suele asociar sobrecarga de hierro
- Heterocigoto H63D portadores sin significación patológica
- No se manifiesta la enfermedad en menores de 20 años por que el depósito de hierro no supera los 5 gramos, de 20-40 años es de 20 gramos y a partir de los 25-50 gramos ya hay manifestaciones clínicas
- Triada clínica: Cirrosis-Diabetes-Hiperpigmentación cutánea
- Otras manifestaciones son: miocardiopatía, hipogonadismo, artropatía y susceptibilidad a las infecciones
- Debe sospecharse con Índice de Saturación Férrico >45%
- Biopsia hepática si Ferritina >1000 ng/dl en ausencia de transfusiones

Tratamiento de la sobrecarga de hierro

- Sangrías periódicas para mantener Ferritina <50µg/dl. Cada sangría de 500 ml elimina 250 mg de hierro
- Quelantes de hierro (en casos asociados a talasemia)
 - Deferoxamina (DFO) 20-30mg/kg peso/día bomba SC, 5 días a la semana en niños >3 años,>20 transfusiones y Ferritina >1000 ng/ml
 - Deferiprona (DFP) uso limitado en niños,
 - ICL 670 (Deferasirox) 1 dosis/día vida media 12-14 horas, oral a dosis de 20mg/kg/día durante 12 meses eficacia quelante = DFO 40mg/kg/d. Actualmente ensayo clínico internacional en <2 años prometedor, en el cual participamos.

Trasplante hepático (50% de supervivencia) se debe hacer controles de ecografía y alfa-fetoproteína por el riesgo de hepatomas/hepatocarcinomas

Hemocromatosis Hereditaria tipo II ó juvenil

Descrita por Bezancon en 1932 (varón blanco de 20 años con cirrosis, infantilismo, e insuficiencias endocrinas múltiples que muere de insuficiencia cardíaca).

Se produce una excesiva absorción intestinal de hierro por mutaciones del gen HAMP (localizado en el cromosoma 19), HJ tipo IIa, que codifica la hepcidina y en la mayoría de los pacientes del gen HJV (en el cromosoma 1), HJ tipo IIb, que codifica la proteína Hemojuvelina.

Datos de Hemocromatosis en España y en el Hospital de Cruces

En España existe una Sociedad de Hemocromatosis y son importantes entre otros el trabajo realizado por el grupo de Sánchez y cols. en el Hospital Clínico de Barcelona que publicó en 2003 un screening de población en 5370 donantes de banco de sangre y del

grupo de Altes et al sobre la prevalencia de mutaciones C282Y, H63D y S65C del gen HEF realizado sobre 1141 recién nacidos ambos se detallan en la bibliografía. Por estos estudios conocemos que el 85% de los pacientes de nuestro país son homocigotos C282Y, similar a otros países de Europa. En el estudio de neonatos se encontró un 4.5% de heterocigotos y un 0,1% de homocigotos para la mutación C282Y y un 31% y 4% respectivamente para la mutación H63D. La enfermedad afecta a una de cada 1000 personas y 10% desarrollaran graves complicaciones si no se tratan adecuadamente.

En el Hospital de Cruces se viene realizando el estudio de las mutaciones del gen desde el año 1999, en el servicio de Inmunología, los interesados contactar con la Dra. Natalia Maruri que ha facilitado los datos siguientes de nuestra comunidad

Años 1999+2000

N: 1213 muestras

Homocigotos C282Y (282YY): (n: 84) 6,92%

Heterocigotos C282Y (282CY): (n: 258) 21,26% dentro de los cuales se distinguen

282CY/63HD: (n: 119) 9,81%

282CY/63HH: (n: 139) 11,45%

TOTAL de mutaciones en C282Y: 28,18%

Homocigotos H63D (63DD): (n: 101) 8,32%

Heterocigotos H63D (63HD): (n: 466) 38,41% dentro de los cuales se distinguen:

H63D/282CY: (n: 119) 9,81%

H63D/282CC: (n: 347) 28,60%

TOTAL de mutaciones en H63D: 46,73%

Heterocigotos S65C: (n: 22) 1,81%

NORMALES SIN MUTACIONES (282CC, 63HH, 65SS): (n: 282) 23,24%

Los resultados de los años 2002, 2003, 2004 2005 (9 meses) están sacados del OMEGA y se han considerado globalmente y no aisladamente por años.

N: 6421 muestras

Homocigotos C282Y (282YY): (n: 172) 2,7%

Heterocigotos C282Y (282CY): (n: 1091) 17% dentro de los cuales:

282CY/63HD: (n: 416) 6,5%

282CY/63HH: (n: 675) 10,5%

TOTAL de mutaciones en C282Y: 19,7%

Homocigotos H63D (63DD): (n: 576) 8,9%

Heterocigotos H63D (63HD): (n: 2461) 38,32% dentro de los cuales:

63HD/282CY: 6,5% (n: 416)

63HD/282CC: 31,82% (n: 1945)

TOTAL de mutaciones en H63D: 47,22%

Heterocigotos S65C: (n: 2,78%)

NORMALES SIN MUTACIONES (282CC, 63HH y 65SS): 33,08%.

También es importante conocer que, en todos los niños con anemias constitucionales y sobrecarga transfusional, en los supervivientes de cáncer y leucemias sometidos a múltiples transfusiones durante el tratamiento, y sobre todo en aquellos que fueron sometidos a un trasplante de progenitores hemopoyéticos, la sobrecarga férrica debe ser monitorizada adecuadamente, dentro del seguimiento de efectos secundarios, ya que es una complicación que debe ser tratada con flebotomías y quelantes de hierro para evitar ulteriores complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Vaquero MP. Factores que intervienen en la biodisponibilidad mineral. Prevención de las deficiencias. Revista de Nutrición Práctica 1998;2:15-21.
- Moore DF Jr, Sears DA. Pica, iron deficiency and the medical history. Am J Med 1994;97:390-393.
- Wharton BA. Iron deficiency in children: Detection and prevention. Br. J Haematol 1999;106:270-280.
- Sills RH. Editor Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology . In Practical Algorithms in Pediatrics Series Editor: Z. Hochberg, Haifa. KARGER
- Homeostasis del hierro. Libro de ponencias de la FEHH Coordinadores FA González y A. Villegas Hospital clínico San Carlos 3 y 4 de Marzo de 2005. Madrid
- Katwasser JP, Werner E, Schak K, et al. Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic hemochromatosis. Gut 1998;43:699-704.
- Olivieri NF. The β -Thalasseмии. N Engl J Med 1999;341:99-109
- Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. AASLD practice guidelines. Hepatology 2001;33:1321-28.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. A new look at an old disease. N Engl J Med 2004;353:2383-2397
- Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whitington PF. Neonatal hemochromatosis. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:877-889.
- Sánchez M, et al. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. J Hepatol 2003;38:745-750.
- Altes A, et al. Prevalence of C282Y, H63D, and S65C mutations of HFE gene in 1146 newborns from a region of northern Spain. Gen Testing 2004;8:407-410.

XVII JORNADAS DE PEDIATRÍA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Palacio de Congresos Europa

Avda. de Gasteiz s/n

Vitoria-Gasteiz, 11 de Noviembre de 2005