

I Reunión del Grupo de Enfermedades Minoritarias

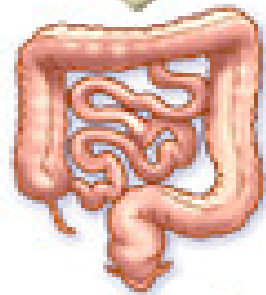
Principales causas de mortalidad en la Hemocromatosis Hereditaria

Barcelona, 8 de julio de 2011



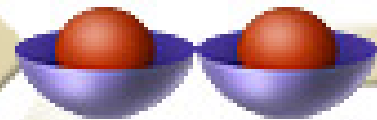
Juan de Dios García Díaz
Unidad de Genética Clínica
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares, Madrid

Daily Diet
contains
10-20 mg iron



Absorb
1-2 mg
iron/day

TRANSFERRIN
(transports iron)



Lose 1-2 mg
iron/day from
desquamation
of epithelia

75%



Hemoglobin/
Erythropoiesis

10-20%



FERRITIN
(stores iron in liver & heart)

5-15%



Other
Processes

*No
Physiologic
Excretion
Mechanism*

HAMP gene

Hemojuvelin (50%)

HFE (25%)

TfR2 (25%)

Infections
Iron

HAMP - *hepcidin antimicrobial peptide*

Fe^{2+}

Hepcidin

Fe^{3+}

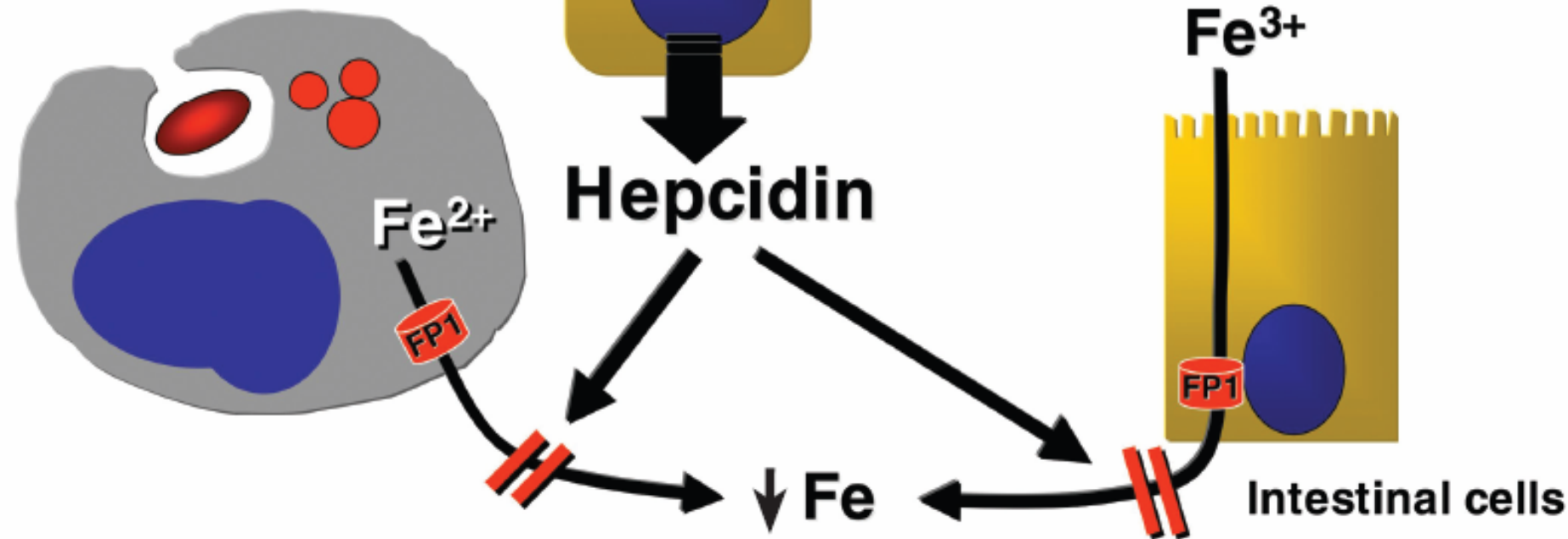
Fe^{2+}

FP1

FP1

$\downarrow Fe$

Intestinal cells



Causas de sobrecarga de hierro

Hemocromatosis Hereditarias

- Asociada al gen HFE o tipo 1
- No asociadas al gen HFE:
 - H. Juvenil o tipo 2 (genes HJV -2A- y HAMP -2B-)
 - H. tipo 3 (gen Tf-R₂)
 - H. tipo 4 (ferroportina)
 - H. tipo 5 y 6 (genes H y L de Ferritina)

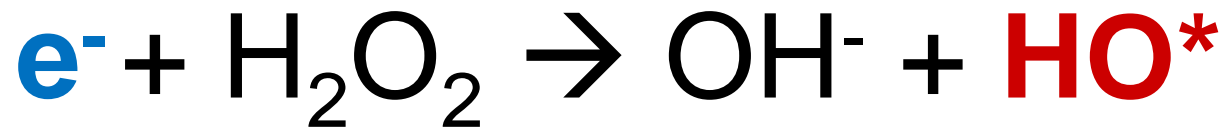
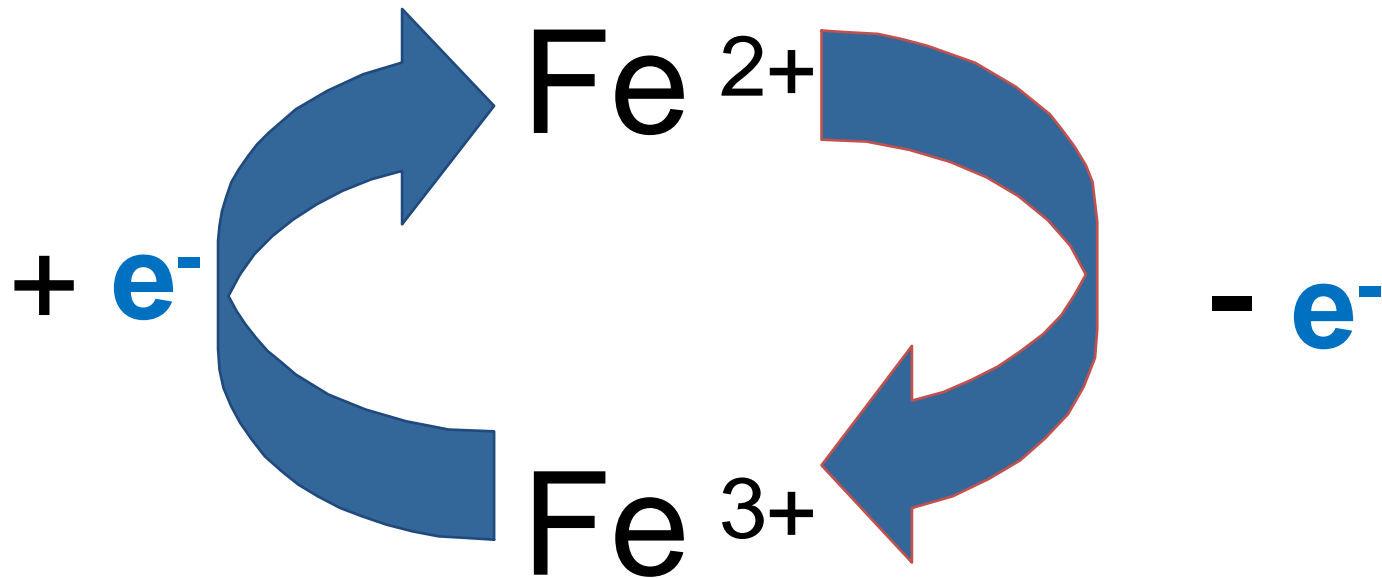
Sobrecargas de hierro Secundarias

- **Enfermedades hematológicas**
 - Talasemia mayor, Anemias sideroblásticas, A. hemolíticas crónicas, A. aplásicas, SMD, etc
- **Sobrecarga parenteral de hierro:** Transfusiones de hemoconcentrados, hierro iv, hemodiálisis,
- **Enfermedades hepáticas crónicas**
 - Hepatitis B y C, enfermedad hepática alcohólica, EHNA, PCT

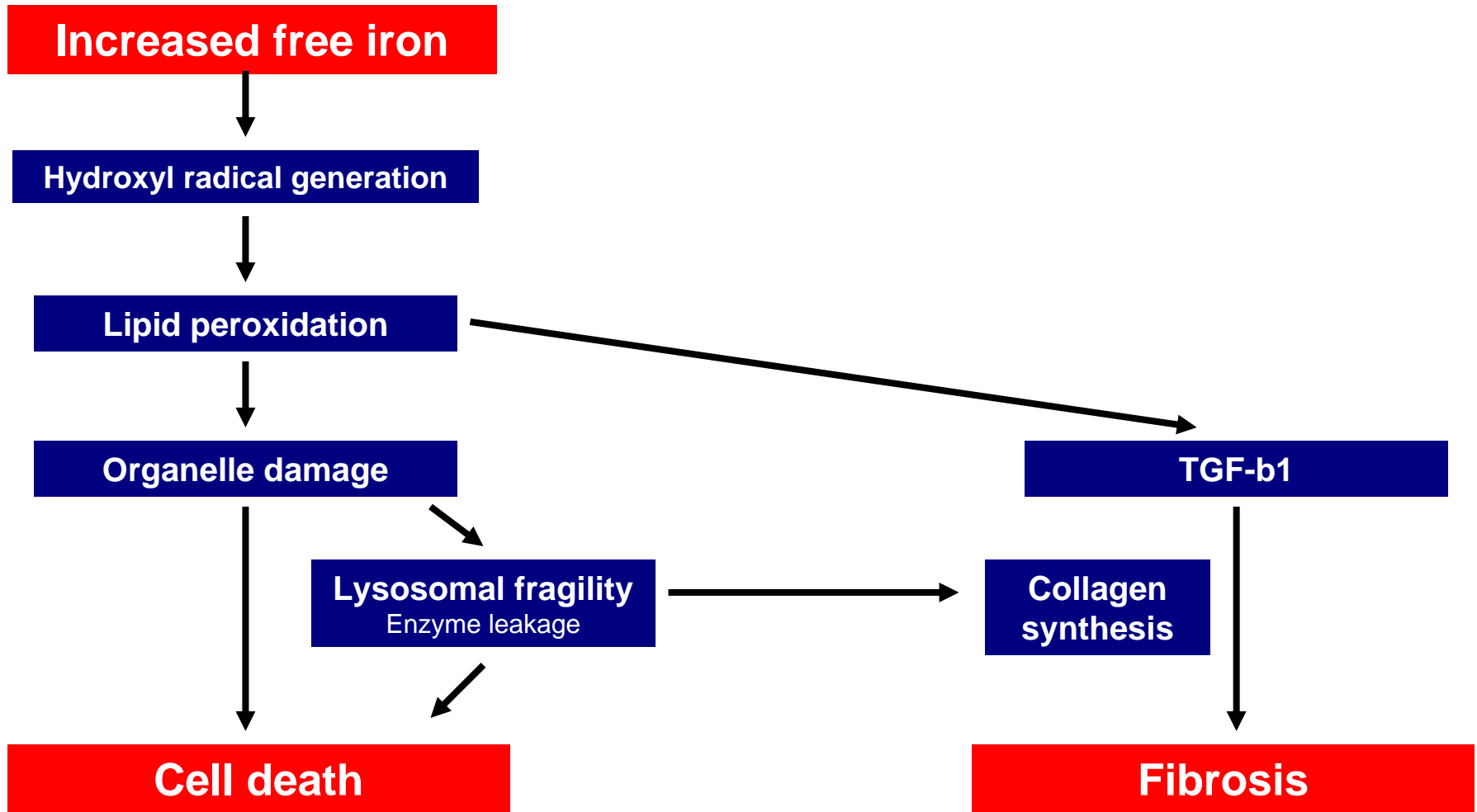
Miscelánea

- Hemocromatosis neonatal
- Atransferrinemia
- Aceruloplasminemia

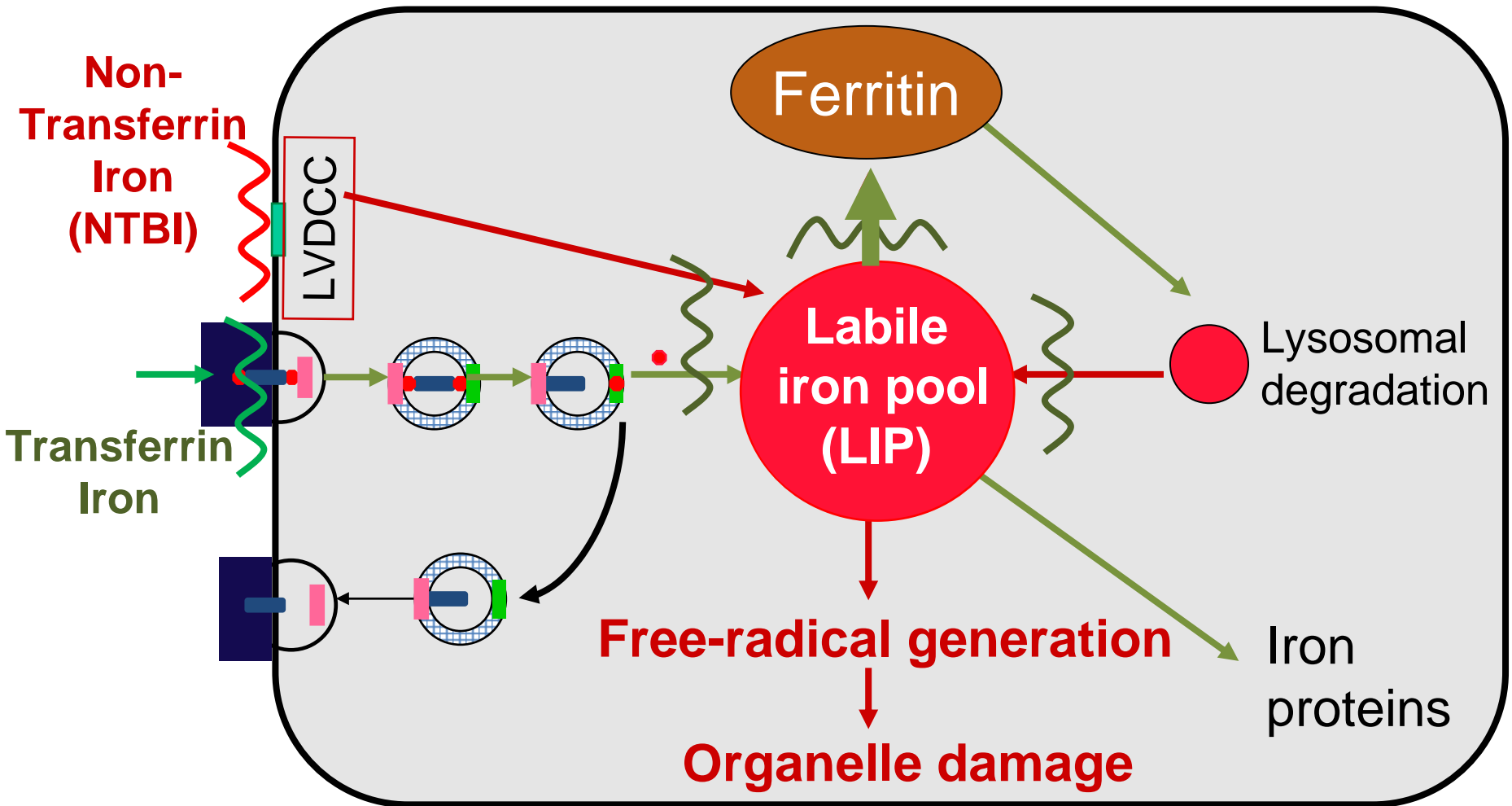
Ciclo Red-Ox del Hierro y formación de radicales libres



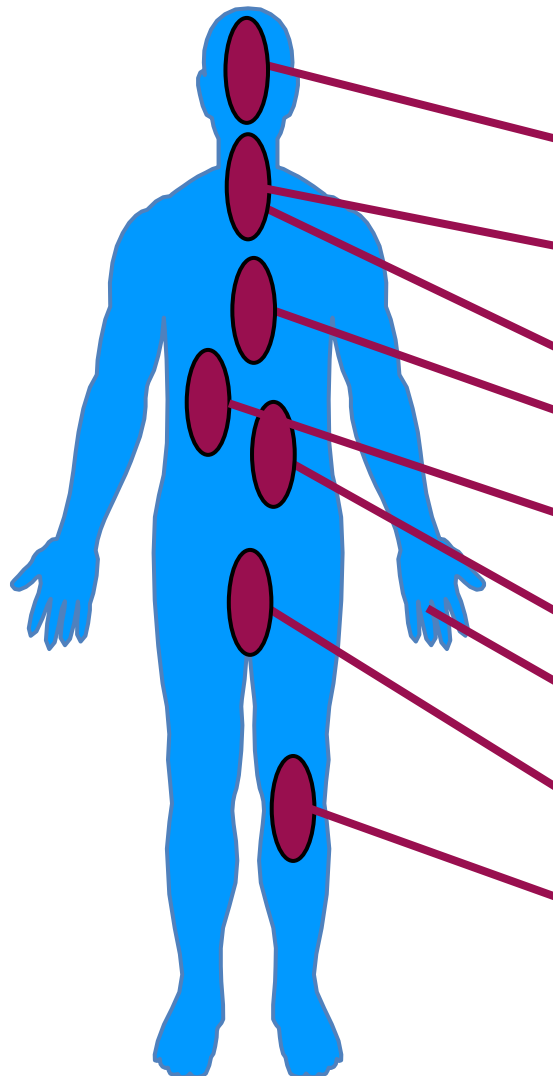
Consecuencias de la toxicidad por la sobrecarga de hierro



Toxicidad celular mediada por el Hierro Lábil

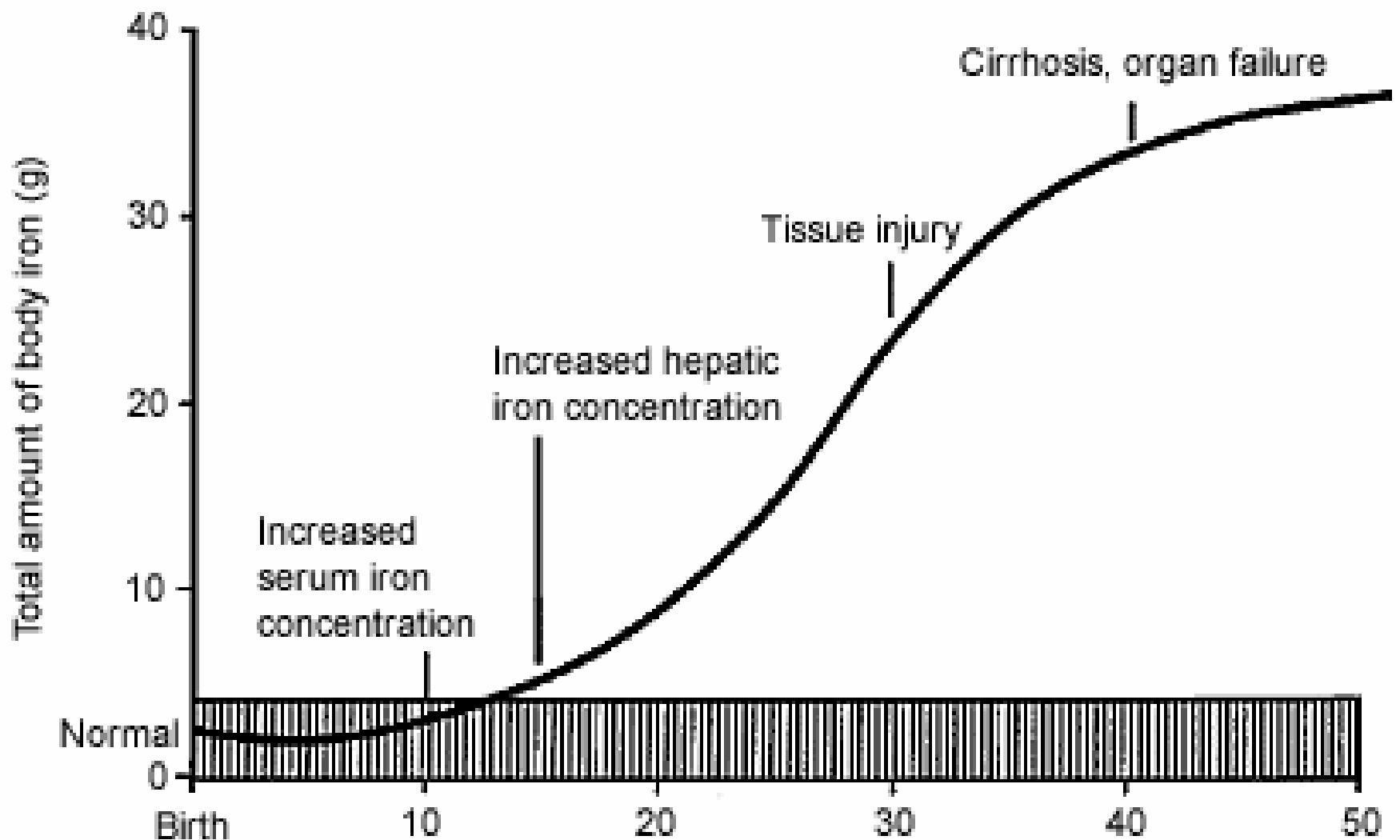


Órganos y tejidos afectados por la sobrecarga de hierro

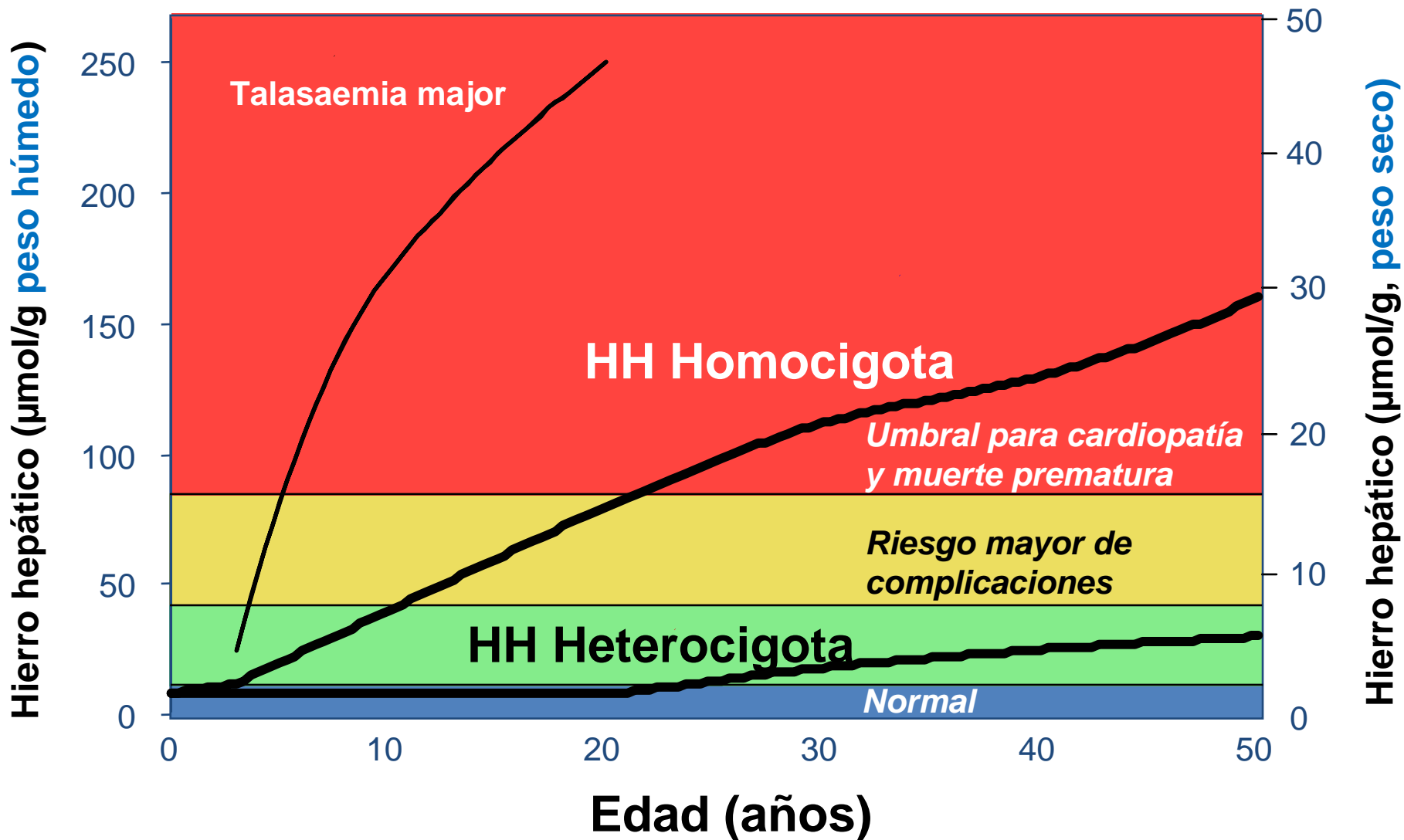


Órgano	Consecuencia
Hipófisis	Hipogonadismo hipogonadotrofo
Tiroides	Hipotiroidismo
Paratiroides	Hipoparatiroidismo
Corazón	Miocardiopatía
Hígado	Cirrosis, Hepatocarcinoma
Páncreas	Diabetes
Piel	Hiperpigmentación
Gonadas	Hipogonadismo
Articulacion.	Artopatía

Sobrecarga de hierro y patología

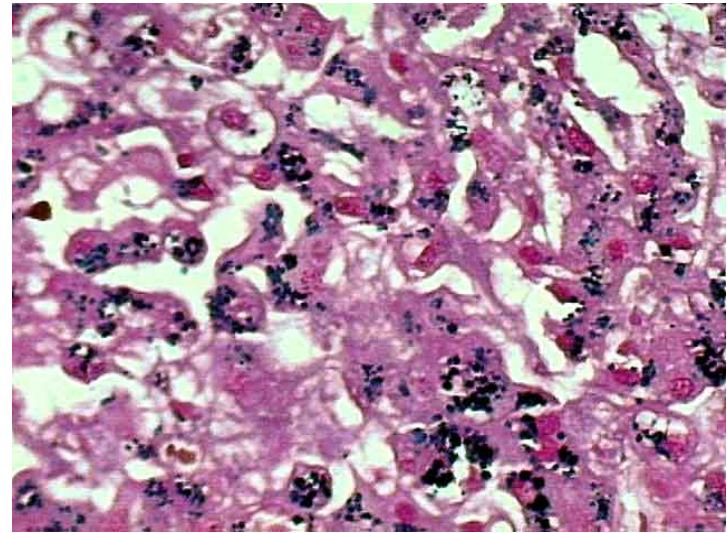
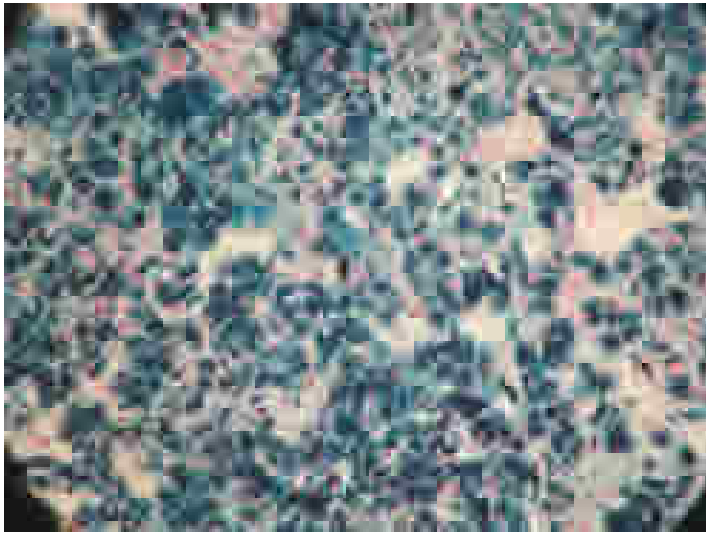


Cronología de la sobrecarga de hierro hepática

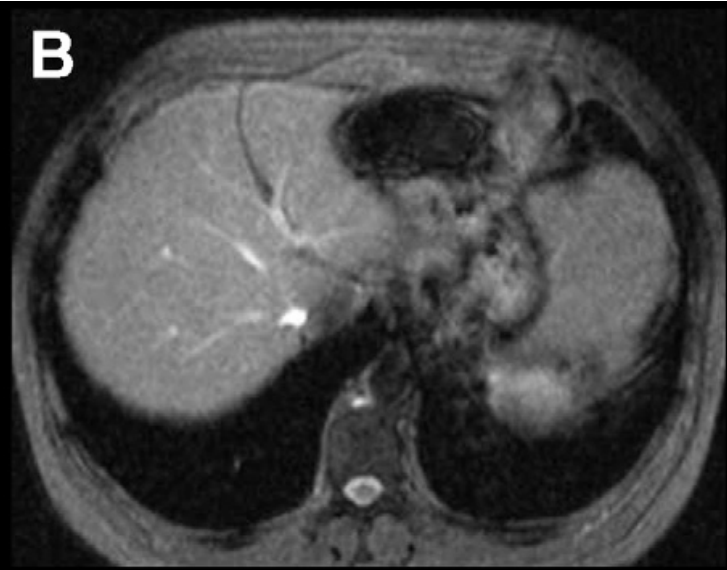


Cuantificación de Fe hepático

Bx



RMN



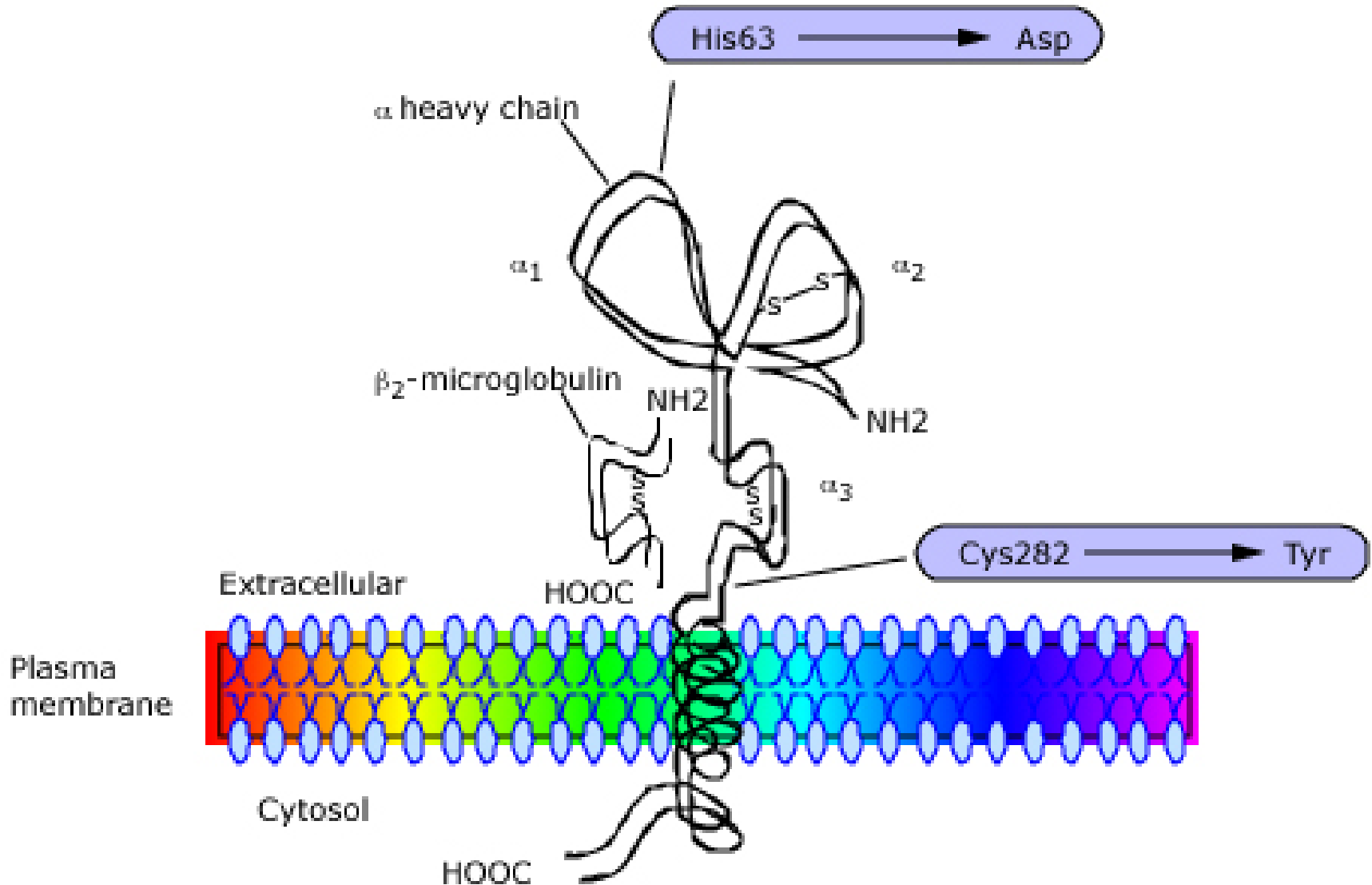
Sobrecarga

Normal

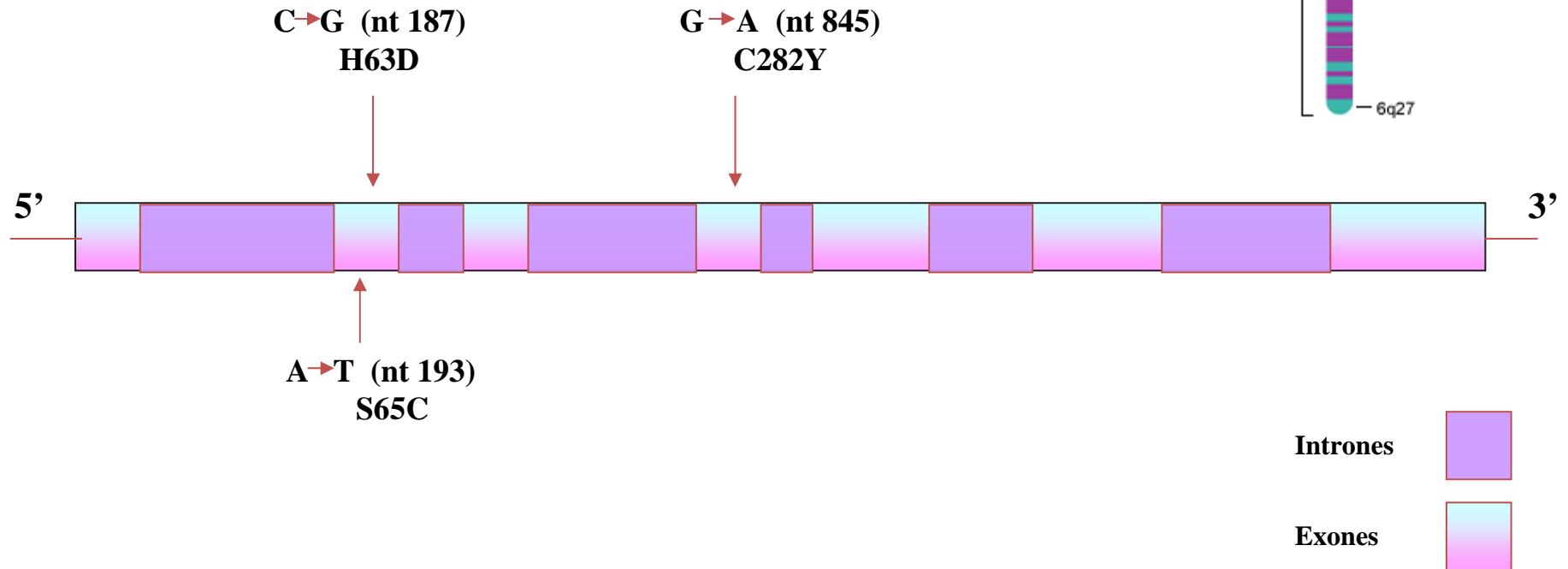
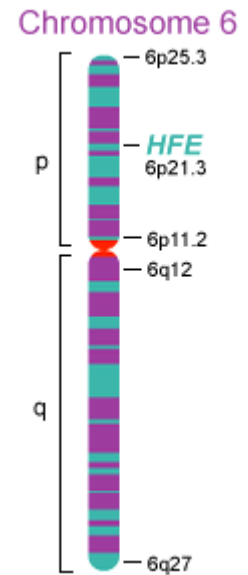
Hemocromatosis Hereditarias

- **Relacionada con HFE** (HH tipo I o Clásica, AR)
- **No relacionadas con HFE:**
 - Hemocromatosis Juvenil o HH tipo II:
 - Subtipo A (gen HJV, AR)
 - Subtipo B (gen HAMP, AR)
 - HH tipo III (gen Tf-R₂, AR, frec. < 30 años)
 - HH tipo IV (gen ferroportina 1, AD, ↑Fe parénq y/o SMF)
 - HH tipos V y VI (genes de H y L ferritina, AD)

Proteína HFE

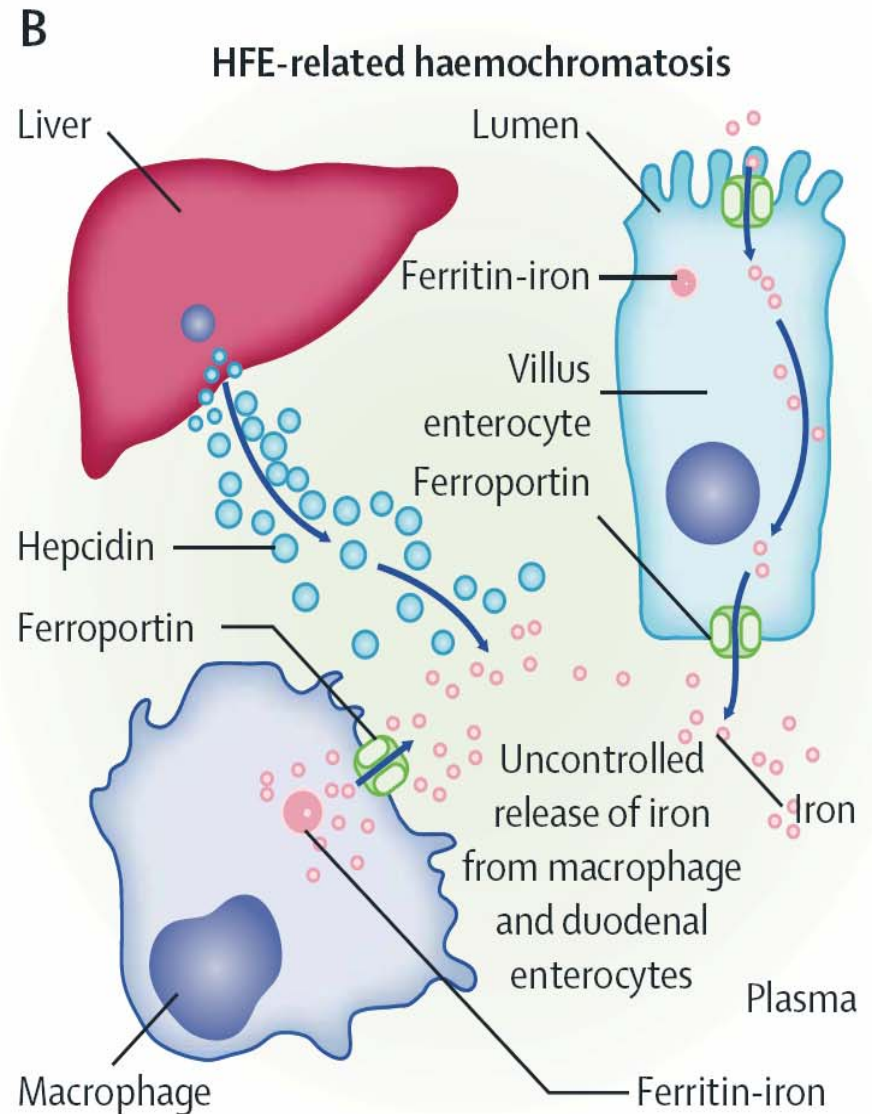
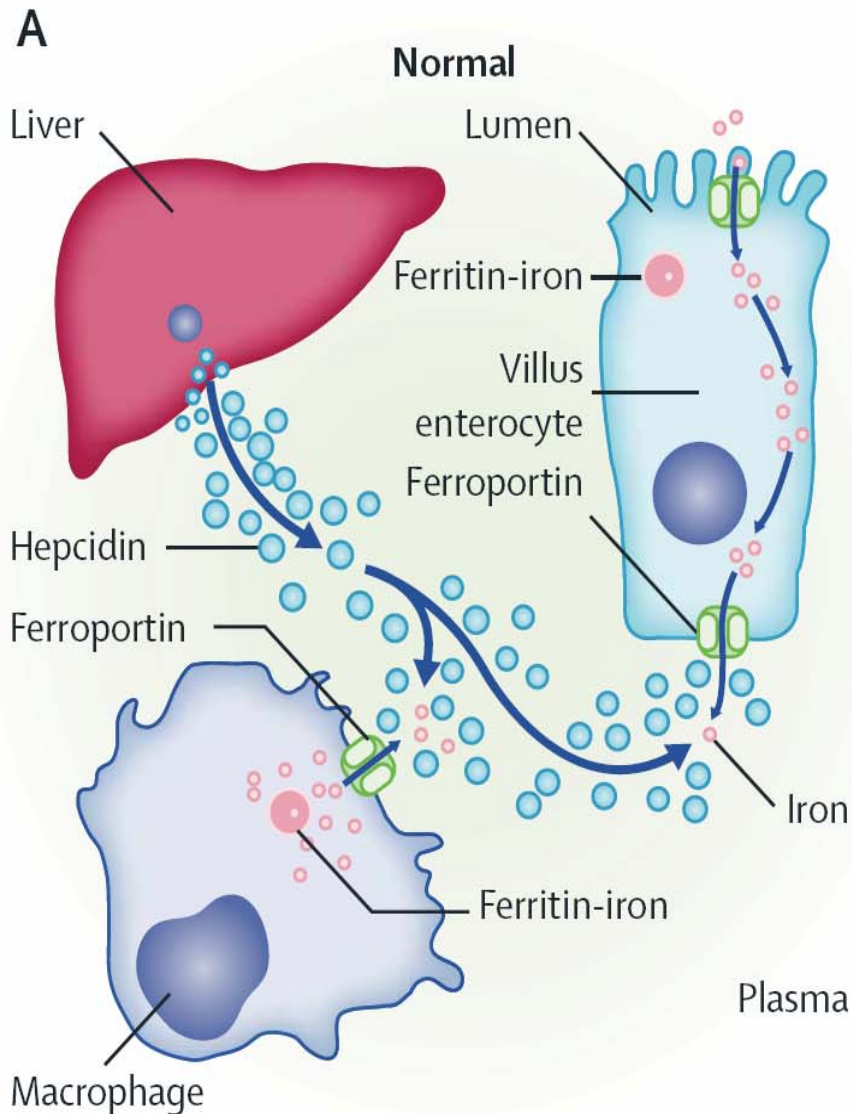


Gen HFE



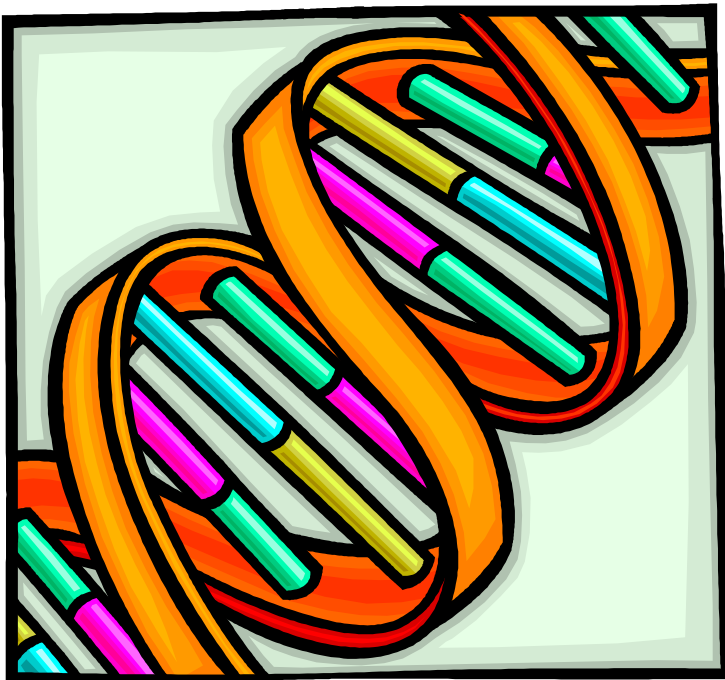
- Localizado en el **cromosoma 6** (6p21.3). Compuesto por 7 exones que ocupan 12 kb, codifica una proteína fundamental en el metabolismo del hierro.
- Pertenece a la familia de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)

Metabolismo del Fe normal y en la Hemocromatosis asociada a HFE



Genotipo

Mutación



≠

Fenotipo

Enfermedad



Factors unrelated to *HFE* that affect phenotypic expression

Host factors

Growth demands, menses, pregnancy, diet, blood loss

Alcohol intake; iron-loading diseases including, thalassemias, hepatic porphyrias, infections, nonalcoholic fatty liver, and viral hepatitis

Modifier genes

Genes encoding hepcidin, hemojuvelin, transferrin receptor 2, haptoglobin, hemopexin, ceruloplasmin, and heme oxygenase 1

Genes involved in antioxidant defense, fibrogenesis, and tissue repair

Pathogenic steps and principal biochemical effects

Mutant *HFE*

High plasma iron

High tissue iron

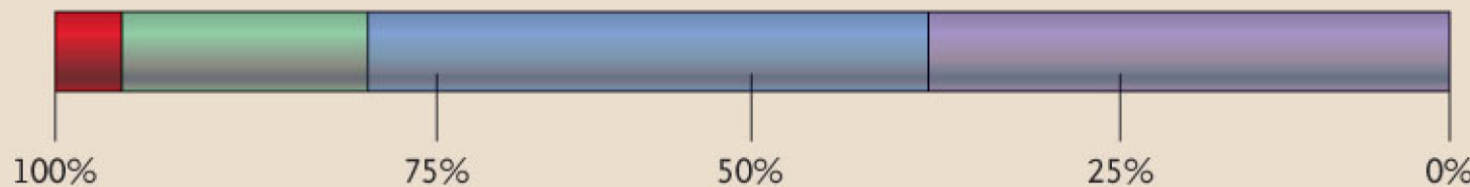
Organ damage

Elevated transferrin saturation

Elevated serum ferritin

Serum ferritin >1000 ng/ml; abnormal results on hepatic, glucose, and endocrine tests

Proportion of C282Y homozygotes expressing the indicated abnormality



Penetrancia fenotípica en HH

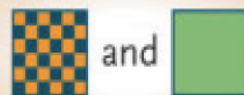
Homocigotos C282Y HFE
(Prevalencia 1/200)

60-80% → **Expresión bioquímica**
(Ferritina e IST altos)

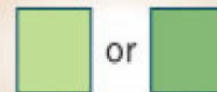
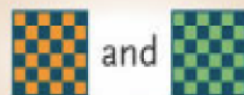
40-50% → **Sobrecarga Fe tisular**
(Hepática)

10-33% → **Morbilidad asociada**
(Hepatopatía, Artralgias, DM,
Hipogonadismo, Arritmias)

Monogenic
or
digenic inheritance
of
gene mutations



or



Phenotypic
presentation

Juvenile

Intermediate

Adult

Age at
onset

EARLY

LATE

Clinical
severity

SEVERE

MILD

Contribution of host or
environmental factors
to expressivity

LOW

HIGH

Gene

HJV

HAMP

TfR2

HFE

Manifestaciones clínicas en la HH

Manifestación Clínica	Aparición	Frecuencia (%)	Reversibilidad con flebotomías
Astenia/debilidad	Precoz	60	++
Artralgias/artritis	Precoz	30-50	+/-
Hepatopatía			
Hipertransamin.	?	30-50	+
Hepatomegalia	?	95	+
Cirrosis	Tardía	60	-
Hepatocarcinoma	Tardío	5 (30% en CiH)	-
Miocardopatía:			+
Cardiomegalia	?		
Arritmias	?	20-30	
Insuf. Cardíaca	Tardía	15-35	
Diabetes mellitus	Tardía	30-60 (agr. fam.)	+/-
Hipogonadismo	?	15-35	+/-
Hipogonadotropo			
Pigmentación cutánea	?/Tardía	70-90	++

Posibles causas de mortalidad en la Hemocromatosis Hereditaria

- Cirrosis hepática
- Hepatocarcinoma
- Miocardiopatía (Insuficiencia cardíaca y arritmias)
- Aterosclerosis
- Otras neoplasias – ¿Carcinogénesis?
- Enfermedades Neurodegenerativas
- Mayor susceptibilidad a infecciones (*Listeria*, *Yersinia*, *Vibrio*)

Mortalidad en Hemocromatosis Hereditaria

Cohorte danesa (n=179 con dco. clínico)

Causes of death	Deaths	
	<i>n</i>	%
Hepatic failure		
Cirrhosis of the liver	47	32.0
Cirrhosis and liver cancer	34	23.1
Malignancies, extrahepatic	16	10.9
Cardiovascular disease		
Cardiac failure	10	6.8
Myocardial infarction	7	4.8
Cerebrovascular disease	7	4.8
Respiratory disease		
Pneumonia	6	4.1
Obstructive lung disease	1	0.7
Septicemia	5	3.4
Trauma	3	2.0
Miscellaneous	4	2.7
Nonclassified	7	4.8
Total	147	

Mortalidad en Hemocromatosis Hereditaria

Cohorte danesa (n=179 con dco. clínico)

Cause of death	No. of deaths		Standardized mortality ratio	
	Observed	Expected	Observed/expected	95% CL ^a
All causes	126	34.2	3.68	3.07–4.39
Cancer ^b	48	9.7	4.96	3.66–6.58
Diseases of the circulatory system	22	15.9	1.38	0.87–2.10
Other natural causes ^c	46	6.9	6.68	4.89–8.91
Trauma	3	1.8	1.69	0.35–4.94

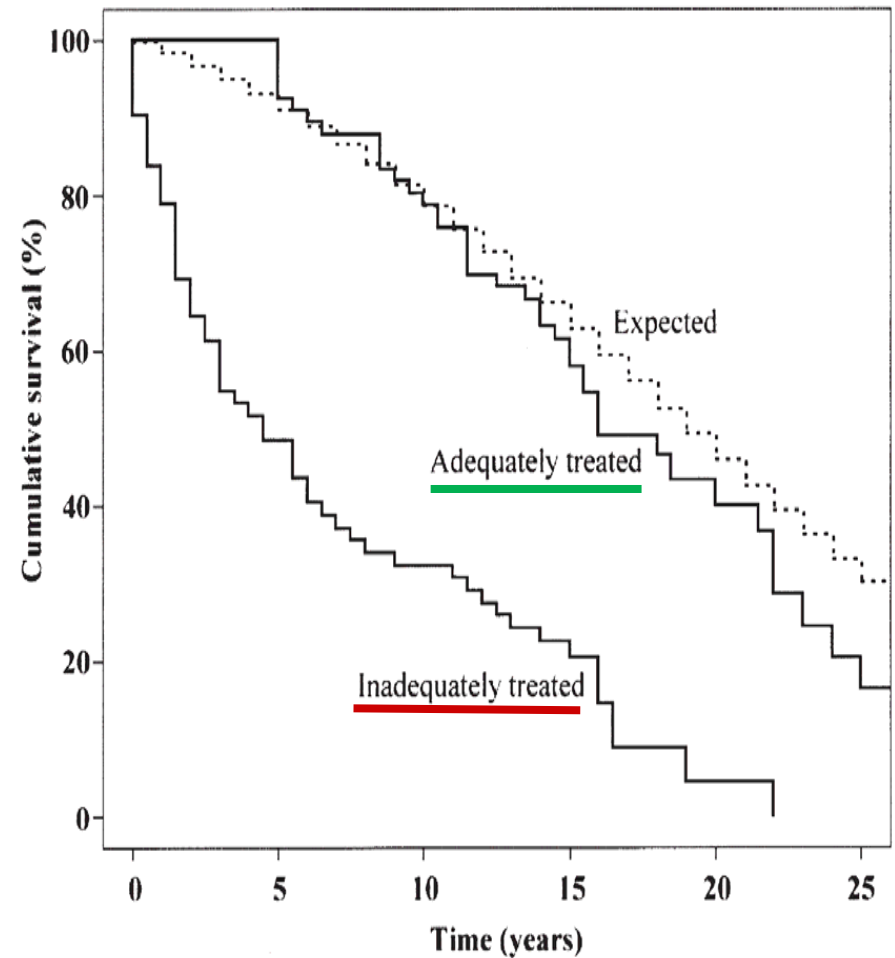
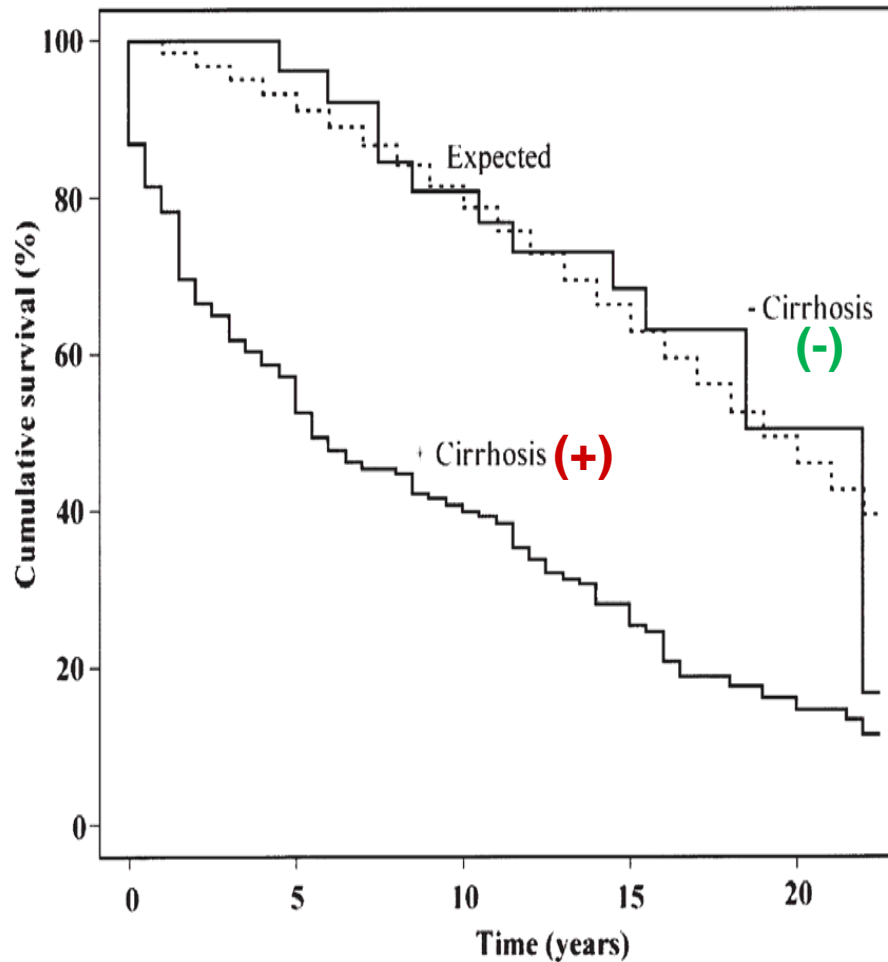
^a Confidence limits

^b Liver cancer in 32 patients

^c Hepatic failure in 35 patients

Mortalidad en Hemocromatosis Hereditaria

Cohorte danesa (n=179 con dco. clínico)



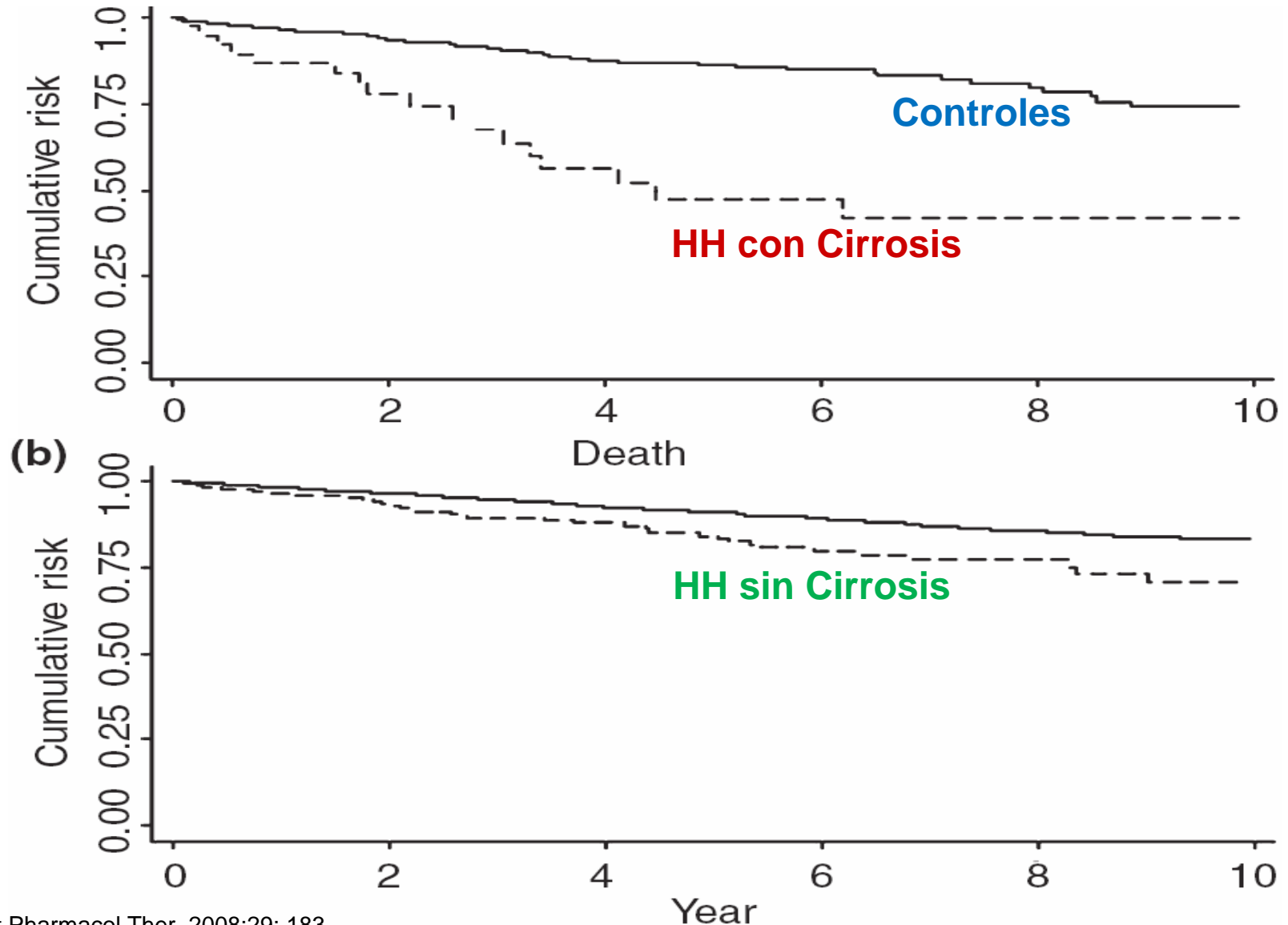
Mortalidad en Hemocromatosis Hereditaria

Cohorte UK (n=501 con dco. clínico)

	No. of events	Rate (per 1000 person years)	Hazard ratio	Adjusted hazard ratio*	CI
Death					
Controls	317	19.8			
Haemochromatosis	68	43.5	2.2	2.2	(1.7–3.0)
Extra-hepatic cancer					
Controls	149	9.6			
Haemochromatosis	21	14.1	1.5	1.6	(1.0–2.6)
Liver cancer					
Controls	1	0.1			
Haemochromatosis	14	9.0	144	149	(19–1159)
All Fractures					
Controls	117	8.4			
Haemochromatosis	16	12.1	1.4	1.2	(0.7–2.1)
Myocardial Infarction					
Controls	68	4.4			
Haemochromatosis	5	3.3	0.8	0.7	(0.3–1.8)

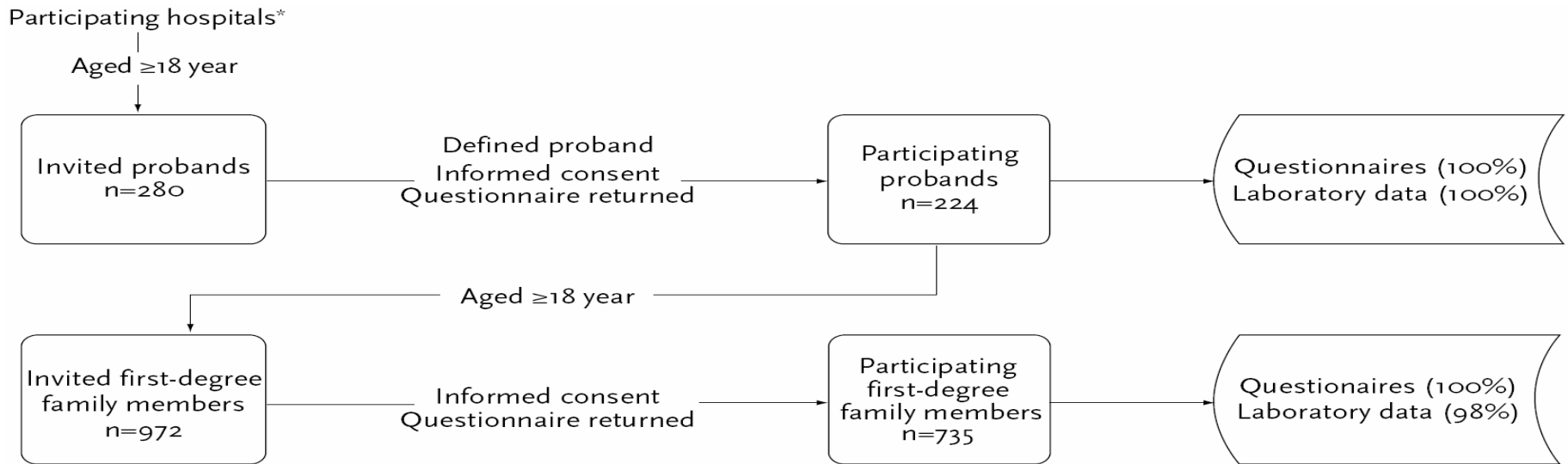
Mortalidad en Hemocromatosis Hereditaria

Cohorte UK (n=501 con dco. clínico)



Mortalidad en familiares de pacientes con HH

(Estudio holandés HEFAS: 224 pacientes y 735 familiares 1º)



	HEFAS			NBS (Pob. General)			P value*
	Families	n	Deceased n (%)	Families	n	Deceased n (%)	
Parents	224	427	299 (70.0)	224	421	310 (73.6)	0.25
Siblings	224	709	93 (13.1)	224	752	99 (13.2)	1.00
Children	224	414	8 (1.9)	224	372	5 (1.3)	0.59

Registro Sueco de Hemocromatosis Hereditaria

(Cohorte de 3832 pacientes y 14.496 familiares de 1º)

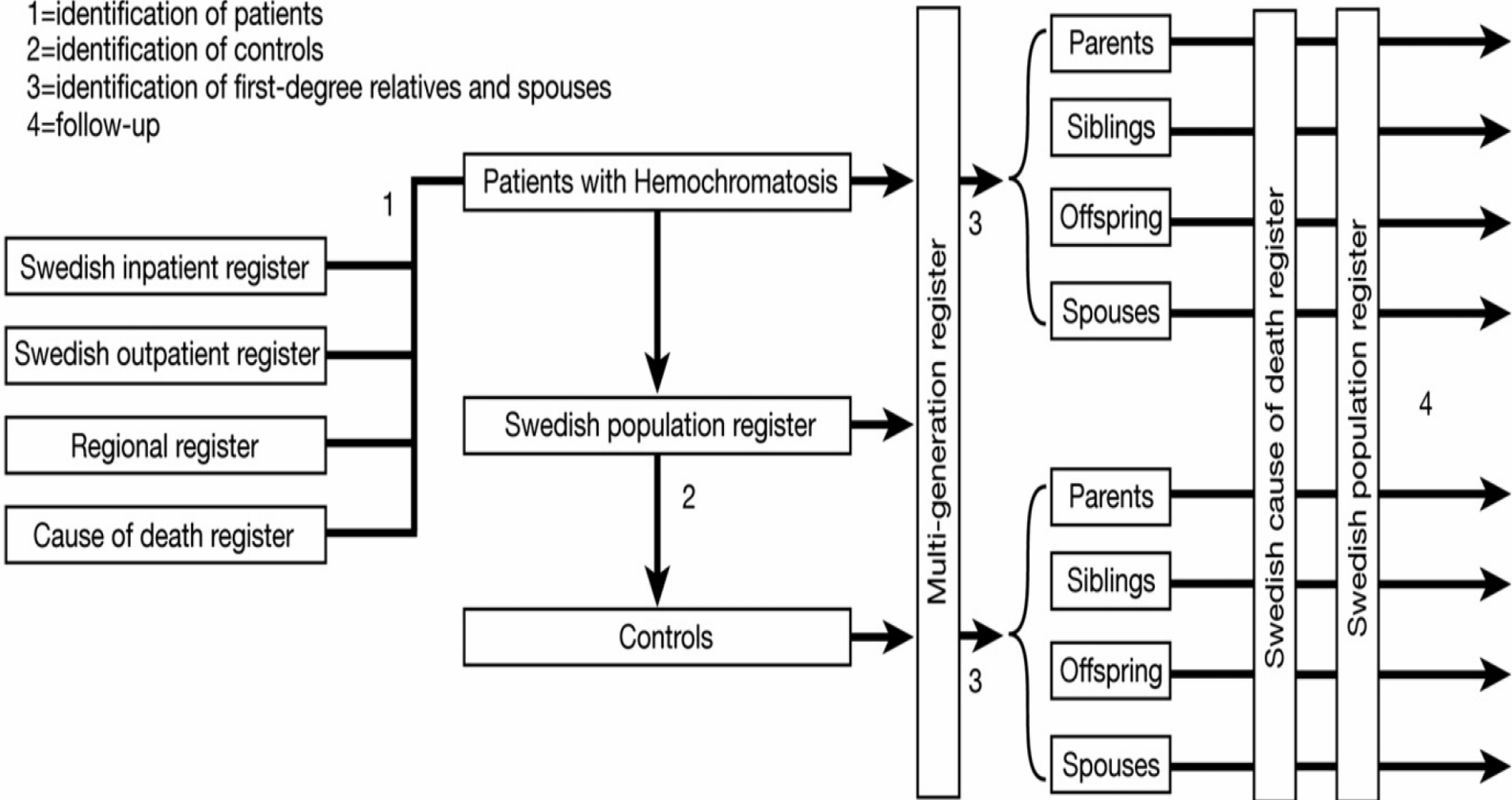
Register linkage procedure

1=identification of patients

2=identification of controls

3=identification of first-degree relatives and spouses

4=follow-up



Registro Sueco de Hemocromatosis Hereditaria

Origin of cohort	All HH sources <u>combined</u>			HH identified in <u>Inpatient</u> Register			HH identified in <u>Outpatient</u> Register		
	Patient deaths, n	Control deaths, n	RR (95% CI)	Patient deaths, n	Control deaths, n	RR (95% CI)	Patient deaths, n	Control deaths, n	RR (95% CI)
All patients	940	6810	2.15 (2.00–2.31)	857	5902	2.45 (2.27–2.64)	216	1856	1.15 (1.00–1.33)
Sex									
Male	617	4487	2.17 (2.00–2.38)	562	3901	2.47 (2.26–2.72)	144	1212	1.18 (0.99–1.41)
Female	323	2323	2.09 (1.85–2.36)	295	2001	2.40 (2.11–2.73)	72	644	1.09 (0.85–1.39)
Year of first HH in patient									
1964–1994	493	4542	2.05 (1.86–2.56)	488	4434	2.12 (1.92–2.34)	48	594	0.70 (0.52–0.94)
1995–1999	222	1063	2.58 (2.18–3.06)	219	1004	2.68 (2.26–3.19)	27	268	0.84 (0.53–1.33)
2000–2005	225	1205	1.95 (1.67–2.27)	150	464	4.03 (3.27–4.97)	141	994	1.49 (1.24–1.78)
Time since start of follow-up evaluation, y									
≤1	252	523	5.91 (5.13–6.81)	234	381	8.12 (6.96–9.49)	33	206	1.58 (1.10–2.26)
1 to ≤5	324	2294	1.92 (1.71–2.16)	279	1761	2.46 (2.16–2.80)	97	865	1.14 (0.92–1.40)
>5	364	3993	1.59 (1.43–1.78)	344	3760	1.63 (1.46–1.83)	86	785	1.06 (0.85–1.32)

Registro Sueco de Hemocromatosis Hereditaria

Análisis de familiares

Origin of cohort	All HH sources <u>combined</u>			Case identified in <u>Inpatient Register</u>			Case identified in <u>Outpatient Register</u>		
	Deaths in relatives of patients, n	Deaths in relatives of population controls, n	RR (95% CI)	Deaths in relatives of patients, n	Deaths in relatives of population controls, n	RR (95% CI)	Deaths in relatives of patients, n	Deaths in relatives of population controls, n	RR (95% CI)
All Relatives	1978	18,888	1.05 (1.01–1.10)	987	9547	1.08 (1.01–1.15)	1409	13,392	1.05 (0.99–1.11)
Parents	1562	15,420	1.03 (0.98–1.09)	734	7400	1.05 (0.97–1.13)	1174	11,310	1.05 (0.99–1.12)
Siblings	294	2231	1.17 (1.04–1.33)	161	1215	1.20 (1.02–1.42)	186	1566	1.05 (0.90–1.22)
Children	122	1237	1.09 (0.90–1.31)	92	932	1.14 (0.92–1.41)	49	516	0.93 (0.70–1.25)
Spouses	82	696	1.09 (0.86–1.38)	56	422	1.36 (1.01–1.82)	50	460	0.91 (0.68–1.22)
Sex									
Male	957	9391	1.04 (0.97–1.11)	449	4613	0.99 (0.90–1.09)	695	6697	1.07 (0.99–1.15)
Female	1021	9497	1.07 (1.00–1.14)	538	4934	1.16 (1.06–1.27)	714	6695	1.03 (0.95–1.11)
Year of first HH in patient									
1964–1994	457	5362	1.00 (0.91–1.10)	426	9544	1.03 (0.93–1.14)	172	2006	1.00 (0.85–1.17)
1995–1999	308	2835	1.11 (0.98–1.25)	271	2412	1.10 (0.97–1.25)	136	1372	1.03 (0.86–1.24)
2000–2005	1213	10,691	1.07 (1.01–1.14)	290	2153	1.15 (1.01–1.30)	1101	10,014	1.06 (1.00–1.13)

Conclusiones

- Los pacientes con HH tienen una **mortalidad de 2-3 veces** superior a la población general.

Conclusiones

- Los pacientes con HH tienen una **mortalidad de 2-3 veces** superior a la población general.
- Aunque las **causas de muerte** pueden ser **diversas**, el principal factor relacionado con la misma es la enfermedad hepática en forma de **cirrosis** y/o **hepatocarcinoma**.

Conclusiones

- Los pacientes con HH tienen una **mortalidad de 2-3 veces** superior a la población general.
- Aunque las **causas de muerte** pueden ser **diversas**, el principal factor relacionado con la misma es la enfermedad hepática en forma de **cirrosis y/o hepatocarcinoma**.
- El inicio de **flebotomías** antes del desarrollo de la hepatopatía **revierte el exceso de mortalidad**.

Conclusiones

- Los pacientes con HH tienen una **mortalidad de 2-3 veces** superior a la población general.
- Aunque las **causas de muerte** pueden ser **diversas**, el principal factor relacionado con la misma es la enfermedad hepática en forma de **cirrosis y/o hepatocarcinoma**.
- El inicio de **flebotomías** antes del desarrollo de la hepatopatía **revierte el exceso de mortalidad**.
- El **cribado poblacional** no está indicado, pero sí el **diagnóstico en cascada** entre sus familiares