

Rendimiento de la determinación de marcadores bioquímicos de sobrecarga férrica en el diagnóstico de la Hemocromatosis Hereditaria.

Arpa A, Seijas V, Hernando de Larramendi C.

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid)

Introducción: La hemocromatosis puede deberse a mutaciones en distintos genes, pero en términos de prevalencia y fenotipo el tipo más importante es el debido a mutaciones en el gen HFE o Hemocromatosis Hereditaria (HH) tipo I, de herencia autosómica recesiva.

El 80-93% de los individuos sintomáticos presentan la mutación C282Y en homocigosis o son heterocigotos compuestos (C282Y/ H63D). La expresión clínica es variable y la penetrancia es baja.

Son numerosas las propuestas de guías de práctica clínica para el diagnóstico de HH. Todas parecen concluir que la estrategia con mejor coste-efectividad es la evaluación fenotípica seguida del diagnóstico genotípico de los individuos asintomáticos y sintomáticos sospechosos con marcadores bioquímicos de sobrecarga férrica (saturación de transferrina-IST en ayunas y ferritina elevadas), y familiares de primer grado de individuos con HH confirmada.

El valor de saturación de transferrina aceptado generalmente para la realización del estudio genético es >45% fundamentalmente para facilitar el diagnóstico temprano de sobrecarga férrica.

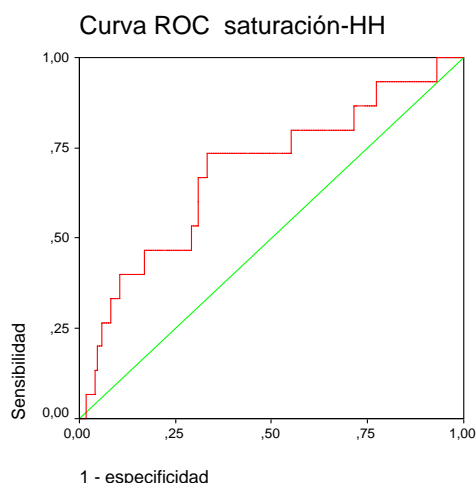
Material y métodos: El diagnóstico se realiza a pacientes provenientes del Hospital y del Área (Atención Especializada y Hospital de Fuenlabrada). Las determinaciones de ferritina, y de hierro y transferrina para el cálculo de la saturación, se realizan en el autoanizador Modular SWA (Roche®). Se estudian las mutaciones C282Y y H63D en 292 pacientes mediante amplificación de los exones 2 y 4 del gen HFE por PCR seguido de digestión con enzimas de restricción (RFLPs).

Con el programa estadístico SPSS 10.0 determinamos el rendimiento diagnóstico hallando la curva ROC con valores de saturación de transferrina >45% y > 50% frente a los pacientes que presentan HH confirmada genéticamente (C282Y en homocigosis y heterocigosis C282Y/H63D.)

Resultados:

GENOTIPO	IST 45%			IST 50%			IST>45% y ferritina alta *		
	<45	>45	Total	<50	>50	Total	Si	No	Total
Normal	44	26	70	49	21	70	25	44	69
H63D (+/+)	40	38	78	49	29	78	37	41	78
H63D (+/-)	4	5	9	4	5	9	5	4	9
C282Y (+/-)	9	5	14	12	2	14	4	10	14
C282Y(+/+) C282Y/H63D	4	11	15	4	11	15	8	7	15
Total	101	85	186	118	68	186	79	106	186

(+/-):homocigoto;(+/-):heterocigoto. * >200 µg/mL en mujeres y 300 µg/mL en hombres.



El área bajo la curva para un valor de saturación >45% y >50% supone una sensibilidad del 73% para ambos *cut-off*, una especificidad del 57% y 67% y un valor predictivo positivo de 87% y 84% respectivamente

El área bajo la curva es del 0,685 con un IC 95% (0,535-0,834).

Cuando se asocian valores de IST >45% y ferritina elevada la especificidad y el valor predictivo positivo aumentan ligeramente siendo del 61% y 89% respectivamente.

Conclusiones:

- Los valores de sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos de la saturación de transferrina aislada, o asociada a elevación de ferritina, coinciden con los datos que aparecen en la literatura. Podemos considerar que nuestro rendimiento diagnóstico es apropiado.
 - El diagnóstico genético se ha realizado a un total de 292 pacientes, pero tan sólo tenemos datos de saturación y ferritina de 186 pacientes (63.7%). Sería necesario un protocolo diagnóstico que incluya el *screening* bioquímico previo, seguido de confirmación genotípica, en aquellos que presentan datos de sobrecarga férrica, tal y como se acuerda en otras recomendaciones de estrategia diagnóstica de HH (AASLD, American College of Physicians, ...)
 - La elevada incidencia de la mutación H63D (41.9% de heterocigotos H63D y 4.8% de homocigotos H63D) hace recomendable profundizar en su implicación fenotípica.
-