

Frecuencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE en pacientes con diagnóstico de deficiencia de alfa-1-antitripsina

Frequency of the mutations C282Y and H63D of the HFE gene in patients diagnosed with deficiency of Alpha-1-Antitrypsin

MSc. Ismael A. Cervera García,^I Téc. Marileivis García Heredia,^{II} DrC. Teresa Collazo Mesa^{II}

^I Facultad de Ciencias Médicas Finlay-Albarrán. La Habana, Cuba.

^{II} Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: debido a la alta frecuencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE, promotor de la hemocromatosis tipo 1 y de las mutaciones S o Z, causantes de la deficiencia de alfa-1-antitripsina (def-A1AT), se han reportado su coexistencia en varios pacientes, por lo que algunos autores han mencionado a las mutaciones en el gen HFE como posible contribuyente al desarrollo de las manifestaciones hepáticas en pacientes con def-A1AT.

Objetivo: determinar la frecuencia de las mutaciones C268Y y H63D en pacientes con hepatopatías y diagnóstico presuntivo de def-A1AT.

Materiales y métodos: se realizó un estudio descriptivo, conformado por 65 pacientes con hepatopatías, remitidos al laboratorio de biología molecular del Centro Nacional de Genética Médica, para el diagnóstico molecular de las mutaciones S y Z del gen de la alfa-1-antitripsina. Para la amplificación de las mutaciones C282Y y H63D se empleó el método de reacción en cadena de la polimerasa, con polimorfismos en los tamaños de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP).

Resultados: la frecuencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE en los pacientes con diagnóstico presuntivo de deficiencia de alfa-1-antitripsina fue de 5,3 % y 17 %, respectivamente.

Conclusiones: este estudio mostró que la frecuencia de estas dos mutaciones en la población cubana es alta. Igualmente, se pudo apreciar que ambas mutaciones, aun en estado heterocigoto, parecen jugar un papel fundamental en el desarrollo de diferentes patologías.

Palabras clave: hemocromatosis tipo 1, deficiencia de alfa-1-antitripsina, diagnóstico molecular, mutación C282Y, mutación H63D.

ABSTRACT

Introduction: Due to the high frequency of C282Y and H63D mutations in the HFE gene, promoter type 1 hemochromatosis, and mutations S or Z causing the deficiency of alpha-1-antitrypsin (def-A1AT), studies have shown their coexistence in several patients. As a result, many scientists consider mutations in the HFE gene as a possible contributor to the development of hepatic events in patients with A1AT-def.

Aim: To determine the frequency of C282Y and H63D mutations in patients with liver disease and presumptive diagnosis of A1AT-def.

Materials and methods: We conducted a descriptive study that involved 65 patients with liver disease who were referred to the Molecular Biology Laboratory of the National Center of Medical Genetics for the molecular diagnosis of S and Z mutations of the gene for alpha-1 antitrypsin. We used the polymerase chain reaction method with polymorphisms in the sizes of the restriction fragments (PCR-RFLP).

Results: The frequency of C282Y and H63D mutations of the HFE gene in patients with presumptive diagnosis of deficiency of alpha-1 antitrypsin was 5.3% and 17% respectively.

Conclusions: this study showed that the frequency of these two mutations in Cuban population is high. We also observed that both of them, even in heterozygous state, seem to play a main role in the development of different diseases.

Keywords: hemochromatosis type 1, deficiency of alpha-1-antitrypsin, molecular diagnosis, mutation C282Y, H63D mutation.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis tipo 1 es un desorden autosómico recesivo, caracterizado por una excesiva acumulación de hierro, siendo el defecto congénito del metabolismo más frecuente en la raza blanca. Estudios de población basados en ensayos fenotípicos que utilizan la sobrecarga férrica como marcador, muestran que en la población caucásica se encuentra afectado 1 de cada 200 a 400 individuos.⁽¹⁾ El gen cuya modificación puede ocasionar la hemocromatosis tipo 1 se denomina HFE, y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, en el locus 6p21.3, donde se han descrito varias mutaciones asociadas a la enfermedad.⁽¹⁾ Las principales son dos mutaciones del tipo sustitución, que consisten en el reemplazo de un nucleótido simple por otro, ocasionando la sustitución de aminoácidos, que en este caso son: una cisteína por una tirosina en posición 282 de la proteína (C282Y),⁽¹⁾ y el cambio de una histidina por un aspártico en posición 63 (H63D).^(1,2)

Por otra parte, la deficiencia de la enzima alfa-1-antitripsina (def-A1AT) es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico recesivo provocada fundamentalmente por la presencia de al menos una de las mutaciones conocidas como S o Z, en ambos alelos del gen que codifica para la alfa-1-antitripsina (A1AT).⁽³⁾ Esta proteína es un inhibidor de proteasa sérico de 52 kDa y tiene como función principal la protección de los alveolos de la acción de la elastasa de

neutrófilos, y para llevarla a cabo es necesario su síntesis (que ocurre mayormente en hepatocitos) y el transporte hacia su lugar de acción. La mutación S, significa un cambio de glutamina por lisina, que provoca, cuando se encuentra en doble dosis, la disminución de su actividad enzimática provocando deficiencias respiratorias severas en el individuo portador y la mutación Z el cambio de glutamina por valina, lo cual provoca una alteración de la señal de salida de la proteína de su sitio de síntesis y la acumulación de la misma en el hígado, originando principalmente una disfunción hepática cuya solución fundamentalmente es el trasplante de este órgano en el paciente.⁽³⁾

Su incidencia ha sido establecida y publicada en unos pocos países, mientras que en los Estados Unidos, 1 cada 2 700 personas la padecen. En Dinamarca, Escandinavia y Suiza la sufre 1 de cada 1 600 individuos; y en España, la incidencia que se conoce es de 1 por cada 4500.⁽⁴⁾

Debido a la alta frecuencia de la hemocromatosis tipo 1 y la A1AT, se ha reportado su coexistencia en varios pacientes, razón por la cual algunos autores han mencionado a las mutaciones en el gen HFE como posible contribuyente al desarrollo de las manifestaciones hepáticas en pacientes con deficiencia de A1AT, pero otros autores han encontrado resultados contradictorios.⁽⁵⁾

En 1992, Rabinovitz y colaboradores detectaron que pacientes con hemocromatosis con genotipo PiZZ para la deficiencia de A1AT, presentan un alto riesgo de padecer hepatocarcinoma, sin embargo, unos años después, los estudios de Fargion y colaboradores encontraron que este riesgo era similar en sujetos hemocromatósicos con genotipo PiMM. Por otra parte, en el año 2010, Lam y colaboradores hallaron una asociación significativa entre las mutaciones de hemocromatosis en pacientes con el hígado afectado por la deficiencia de A1AT.^(6,7)

Establecer una asociación entre las dos principales mutaciones de estas dos patologías (C282Y o H63D del gen HFE o S y Z de la def-A1AT) permitiría, primeramente, comprender por qué varios de estos pacientes presentan manifestaciones hepáticas, aun presentando alguna de estas mutaciones en heterocigosis, lo cual permitirá, una vez dilucidada las causas, establecer un diagnóstico más certero y, por ende, un mejor tratamiento para estos pacientes.

Por esta razón, el objetivo de esta investigación es determinar la frecuencia de las mutaciones C268Y y H63D en pacientes con hepatopatías y diagnóstico presuntivo de deficiencia de alfa-1-antitripsina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, para un universo de estudio conformado por 65 pacientes con hepatopatías (según los documentos de remisión para el estudio), procedentes de distintas provincias de Cuba, remitidos al laboratorio de Biología Molecular del Centro Nacional de Genética Médica, en un periodo de tiempo de 2 años, para el diagnóstico molecular de las mutaciones S y Z del gen de la alfa-1-antitripsina, para confirmar un diagnóstico presuntivo de deficiencia de alfa-1-antitripsina. Estos pacientes no se encontraban relacionados familiarmente y presentaban antecedentes de hepatopatías crónicas, con marcadores virales e inmunológicos negativos, por lo que dieron su consentimiento para participar en esta investigación (en caso de los menores de edad, el consentimiento para la toma de muestra se obtuvo del tutor legal).

La técnica experimental empleada fue la de ADN, que se realizó a partir de una muestra 10 mL de sangre periférica, recolectadas en un tubo estéril, con el anticoagulante etilendiaminotetraacetato (EDTA) a una concentración de 56mg/mL y procesada por el método de precipitación salina. Previamente a la identificación de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE, se realizó el diagnóstico molecular de las mutaciones S y Z del gen de la alfa-1-antitripsina.

Para la amplificación de las zonas de interés del gen HFE, ubicados en los exones 2 y 4 del gen HFE, fue utilizada la técnica de PCR, al cual consistió en la amplificación de las regiones flanqueadas por los cebadores HLAH-4 y HLAH-5 en el caso de la mutación H63D, y de las regiones flanqueadas por los cebadores HLAH-1 y HLAH-2 para la mutación C282Y. Posteriormente, para la determinación de la presencia o no de las mutaciones más frecuentes del gen HFE en las regiones amplificadas por la técnica de PCR, fueron realizadas digestiones enzimáticas con las enzimas de restricción Mbo I (para la mutación H63D) y Rsa I (para la mutación C282Y) en cada uno de los casos.(2) Para el cálculo de la frecuencia génica se utilizó una fórmula derivada de la Ley de Hardy-Weinberg.

RESULTADOS

De los 65 pacientes analizados, siete resultaron ser heterocigóticos para la mutación C282Y del gen HFE, mientras que el resto no presentó la mutación, no detectándose individuos homocigóticos para esta mutación, por lo que estos resultados muestran una frecuencia del alelo C282Y de 0,053 (5,3 %) en esta población. Por otra parte, en el caso de la mutación H63D, un paciente resultó ser homocigótico, 21 fueron heterocigóticos, y el resto no presentaron esta mutación, por lo que la frecuencia alélica para la misma fue de 0,17 (17,69 %) en la población estudiada.

Por otra parte, si se dividiera la población estudiada, en individuos portadores y no portadores de las mutaciones S o Z del gen de la alfa-1-antitripsina los resultados serían los siguientes: de los 65 pacientes analizados 47 no eran portadores de las mutaciones S o Z del gen de la alfa-1-antitripsina; de estos, cuatro resultaron ser heterocigóticos para la mutación C282Y del gen HFE, mientras que el resto no presentó la mutación, no detectándose individuos homocigóticos para esta mutación. Estos resultados muestran una frecuencia del alelo C282Y de 0,043 (4,3 %). En el caso de la mutación H63D, un paciente resultó ser homocigótico, 14 fueron heterocigóticos, y el resto no presentaron esta mutación, por lo que la frecuencia alélica para la misma fue de 0,17 (17 %). A la par, de los 65 pacientes analizados 18 eran portadores de las mutaciones S o Z del gen de la alfa-1-antitripsina; de estos tres resultaron ser heterocigóticos para la mutación C282Y del gen HFE, mientras que el resto no presentó esta mutación, proporcionando una frecuencia del alelo mutado de 0,083 (8,3 %). En el caso de la mutación H63D se detectaron siete pacientes heterocigóticos y el resto no presentó esta mutación. Estos resultados proporcionan una frecuencia del alelo mutado de 0,194 (19,4 %).

DISCUSIÓN

Mutaciones C282Y y H63D del gen HFE en los pacientes con afecciones hepáticas que no son portadores de las mutaciones S o Z del gen de la alfa-1-antitripsina.

La prevalencia del alelo C282Y ha sido muy estudiada en diferentes poblaciones,^(8,10) lo que ha permitido que se postule la hipótesis del origen celta de esta mutación, apoyándose en un gradiente descendiente de incidencia de norte a sur, acentuando su mayor frecuencia en poblaciones del norte de Europa: Irlanda (9,9 %), Dinamarca (6,75 %), Noruega (6,4 %) o Francia más al sur (4,6 %), mientras que en la población española la prevalencia de esta mutación se sitúa en 3,09 %. Por el contrario, la menor prevalencia se encuentra en el área mediterránea, con frecuencias del 1,4 % en Grecia y 1,07 % en Italia.⁽¹⁰⁾ En África esta mutación es prácticamente inexistente, lo cual se puede apreciar en el 0 % de su prevalencia en países como Kenia, Nigeria y Gambia, lo cual apoya la teoría de su posible origen celta.

Los resultados obtenidos en este grupo de pacientes con una prevalencia de la mutación C282Y del gen HFE del 4,3 %, están dentro de los valores estimados para la población española, debido posiblemente a que la población cubana actual es el resultado de una contribución mixta entre la población española y la del África subsahariana principalmente.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Estudios recientes han encontrado asociación entre algunas hepatopatías como el hepatocarcinoma y la mutación C282Y del gen HFE, asociando esta mutación con un aumento intrahepático de los depósitos de hierro. Estos estudios sugieren que la mutación C282Y en heterocigosis desempeña un papel importante en el depósito de hierro en el hígado, contribuyendo a la hepatocarcinogénesis a través de la acumulación potencialmente cancerígena de hierro. Conjuntamente se ha propuesto que otros genes ligados o no al brazo corto del cromosoma 6 podrían ser los causantes de la variación en la expresión de la enfermedad.⁽⁷⁾ Por esta razón, podríamos considerar que es probable que las hepatopatías presentadas por los cuatro pacientes portadores de la mutación C282Y del gen HFE sean causadas por la interacción de esta mutación con otros genes y otros factores ambientales, como la alimentación.

Por otra parte, desde su descubrimiento, la mutación H63D ha suscitado controversia sobre su confirmación como tal o su consideración como un mero polimorfismo, debido a que la mutación se encuentra presente en la población europea con una frecuencia relativamente alta (media de 14 %) y en aquellas de descendencia europea, lo que está en correspondencia con los resultados obtenidos en este trabajo. En el norte de África, en el Medio Este, y en partes de Asia su frecuencia es moderada.^(1,10)

Conjuntamente, numerosos autores han planteado que en todas las poblaciones europeas y en aquellas de descendencia europea, la mutación H63D es más frecuente que la C282Y, resultados que son comparables con los hallados en este estudio.^(1,8-10)

Por otra parte, se ha asociado la mutación H63D con un incremento en el porcentaje de individuos con saturación de transferrina mayor o igual al 45 %, y se ha descrito que esta mutación impide el normal funcionamiento de la proteína HFE, ya que disminuye la afinidad del receptor de la transferrina por la transferrina. Diferentes autores rechazan tal afinidad y no han encontrado asociación entre la mutación H63D y las hepatopatías, debido en parte a la baja penetrancia de esta mutación en ausencia de la mutación C282Y del gen HFE.⁽¹⁾

Por esta razón, teniendo en cuenta que la mutación H63D potencialmente provoca un aumento en la absorción del hierro, aunque menor que el provocado por la mutación C282Y, pudiera ser que en algunos de los pacientes estudiados esta mutación incidiera o incluso fuera la causante de la afección hepática de estos al

interactuar con otros genes o con el medio ambiente en que se desenvuelve el paciente, tal como se ha descrito en el caso de la mutación C282Y.

Mutaciones C282Y y H63D del gen HFE en los pacientes con afecciones hepáticas portadores de las mutaciones S o Z del gen de la alfa-1-antitripsina

Es frecuente observar un aumento de la deposición de hierro en el hígado con deficiencia de A1AT, pero aún no queda claro si esto es un efecto no específico de la enfermedad hepática en fase terminal o si los individuos con deficiencia de A1AT y exceso de hierro tienen un mayor riesgo para las mutaciones del gen HFE de la hemocromatosis tipo 1.

En los años 1995 y 1996 se realizaron investigaciones sobre la relación entre la deficiencia de A1AT y la hemocromatosis tipo 1 por Rabinovit y colaboradores, y por Fargio y colaboradores respectivamente, pero los resultados fueron contrapuestos. Con el fin de seguir explorando esta cuestión, en el año 2010 Lam y colaboradores estudiaron 45 pacientes con deficiencia de A1AT y 33 controles con hepatitis C crónica, hallando una asociación significativa entre las mutaciones de hemocromatosis tipo 1 y los pacientes con hígados afectados por la deficiencia de A1AT.⁽⁶⁾ Conjuntamente, otros autores han postulado a las mutaciones de gen HFE como un potencial contribuyente al desarrollo de las manifestaciones hepáticas en pacientes con deficiencia de A1AT.⁽¹¹⁾

Teniendo presente los estudios realizados por diferentes autores, resulta probable que en el caso de los tres pacientes que presentan en heterocigosis alguna de las mutaciones S o Z asociadas a la deficiencia de A1AT y la mutación C282Y del gen HFE, la hepatopatía sea ocasionada por la interacción entre una de las mutaciones S o Z ligadas a la deficiencia de A1AT y la mutación C282Y del gen HFE.

En el caso del alelo H63D en todas las poblaciones europeas y en aquellas de descendencia europea, la mutación H63D es más frecuente que la C282Y en la población general.^(1,8-10) La frecuencia europea más baja descrita es de un 4,5 %, observada en Groenlandia, al igual que la más baja de la mutación C282Y.⁽¹⁰⁾ Los mekheltas y los judíos ashkenazis son los otros únicos europeos con la frecuencia alélica de H63D por debajo del 10 %.⁽¹⁰⁾ Estas dos poblaciones son reticentes al mestizaje, y han permanecido genéticamente distintas. La mayoría de las poblaciones europeas estudiadas tiene una frecuencia alélica de H63D entre el 10 % y el 20 %, y se han observado frecuencias mayores del 20 % en Holanda, Bulgaria, España y Portugal.^(1,8-10) La H63D frecuencia alélica más alta reportada es del 30,4 % en la población vasca, que es otra población periférica que se cree que se originó de una tribu europea paleolítica. Se ha observado una frecuencia alélica para la mutación H63D de entre el 8 % y el 10 % a lo largo del mediterráneo en el norte de África, Etiopía, y el Medio Este.⁽¹⁾ Esta disminuye considerablemente cuanto más se va hacia el este, oeste o sur de África, siendo de un 0 a 1,9 % en esas poblaciones estudiadas.

Como se mencionó anteriormente, el aumento de la deposición de hierro es a menudo visto en el hígado con deficiencia de A1AT, por lo que autores como Lam han encontrado una asociación significativa entre las mutaciones HFE y los altos niveles de acumulación de hierro. Por otra parte, Settin y colaboradores hallaron en un estudio realizado en el año 2006 que la presencia de la mutación H63D del gen HFE en conjunto con el fenotipo Pi S de la deficiencia de la A1AT se hallaban en una frecuencia relativamente alta en los casos que presentaban cirrosis hepática, sugiriendo la aplicación del examen molecular para estas dos entidades en las familias afectadas para detectar estos genotipos de riesgo.⁽¹¹⁾

En correspondencia con lo encontrado en el presente estudio, debido a la alta frecuencia de las mutaciones responsables de la hemocromatosis tipo 1 y la deficiencia de A1AT, se ha reportado su coexistencia en varios pacientes, por lo que se ha referido a las mutaciones en el gen HFE como posibles contribuyentes al desarrollo de las manifestaciones hepáticas en estos pacientes, razón por la cual en el caso de los siete pacientes encontrados en el presente estudio en los que se halló la mutación H63D del gen HFE en asociación con las mutación S o Z, es posible que estas mutaciones en su conjunto no solo sean las responsables de las manifestaciones hepáticas, sino que, además, teniendo en cuenta que casi la totalidad de los pacientes estudiados son de edades pediátricas, la interacción entre estas mutaciones contribuyan a la aparición más temprana de las mismas manifestaciones hepáticas.

En resumen, la frecuencia de los alelos C282Y y H63D en los 47 pacientes estudiados que no presentaban las mutaciones S o Z fue de 0,43 (4,3 %) y 0,17 (17 %) respectivamente, mientras que en los 18 pacientes que sí las presentaban fue de 0,083 (8,3 %) para la C282Y y 0,194 (19,4 %) en el caso de la H63D, lo que proporciona una frecuencia combinada para el alelo C282Y de 0,053 (5,3 %) y para el alelo H63D de 0,17 (17,69 %).

Aunque solamente se estudiaron un bajo número de casos, en parte por tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, este estudio demuestra la alta prevalencia de las mutaciones C282Y y H63D en la muestra estudiada, lo que sugiere que existe una tendencia similar en la población cubana, y enseña la necesidad de realizar un estudio de prevalencia de estas mutaciones en Cuba. Por otra parte, teniendo en cuenta que el 27,7 % de los pacientes portadores de una de las mutaciones S o Z de la def-A1AT, igualmente presentaban alguna de las dos mutaciones principales del gen HFE, pudiéramos sugerir que estas mutaciones al presentarse como una heterocigosis compuesta, sean las responsables del desarrollo de las manifestaciones hepáticas mostradas por estos pacientes, o al menos jugar un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad; por lo que sugerimos el diagnóstico molecular de las mutaciones C282Y y H63D en los pacientes que, presentando manifestaciones hepáticas, sean heterocigotos para las mutaciones S o Z de la def-A1AT.

AGRADECIMIENTOS

A Sofía Cervera García, estudiante de enfermería.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Cervera García IA. Hemocromatosis tipo I. Patogenia y diagnóstico. Medisur [Internet]. 2012 [citado 12 mayo 2015];10(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1727>
- 2- Cervera García I, García Heredia M, Collazo Mesa T. Introducción del diagnóstico molecular de la hemocromatosis tipo 1 en Cuba. Finlay [Internet]. 2013 [citado 12 mayo 2015];3(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/119>

- 3- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 1; 185(3):246-59. Citado en PubMed; PMID: 21960536.
- 4- Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency PI*Z and PI*S Gene Frequency Distribution Using on Maps of the World by an Inverse Distance Weighting (IDW) Multivariate Interpolation Method. *Hepat Mon*. 2012 Oct; 12(10 HCC):e7434. Citado en PubMed; PMID: 23166537.
- 5- Büttner N, Spangenberg HC. Inherited disorders of liver metabolism. *Ther Umsch*. 2011 Apr; 68(4):201-6. Citado en PubMed; PMID: 21452141.
- 6- Lam M, Torbenson M, et al. HFE mutations in α -1-antitrypsin deficiency: an examination of cirrhotic explants. *Modern Pathology*. 2010; 23: 637–43. Citado en PubMed; PMID: 20208481.
- 7- Elzouki A, Hultcrantz R, Stdl P, et al . Increased PiZ gene frequency for alpha 1 antitrypsin in patients with genetic haemochromatosis. *Gut* .1995; 36:922-6. Citado en PubMed; PMID: 7615285.
- 8- Zaloumis SG, Allen KJ, Bertalli NA, et al. Natural history of HFE simple heterozygosity for C282Y and H63D: a prospective 12-year study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr; 30(4):719-25. Citado en PubMed; PMID: 25311314.
- 9- Cobbaert CM, Delanghe J, Boer JM, Feskens EJ. Regional differences of HFE (C282Y, H63D) allele frequencies in the Netherlands A model case illustrating the significance of genographics and prehistorical population migration. *Acta Clin Belg*. 2012 Nov-Dec; 67(6):430-5. Citado en PubMed; PMID: 23340149.
- 10- Sassi R, Hmida S, Kaabi H, et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the haemochromatosis (HFE) gene in Tunisian population. *Ann Génét*. 2004; (47):325-30. Citado en PubMed; PMID: 15581829.
- 11- Settin A, El-Bendary M, Abo-Al-Kassem R, El Baz R. Molecular analysis of A1AT (S and Z) and HFE (C282Y and H63D) gene mutations in Egyptian cases with HCV liver cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2006; 15: 131-5. Citado en PubMed; PMID: 16802007.

Recibido: 5 de junio de 2015.

Aceptado: 24 de agosto de 2015.

Ismael Cervera García. Facultad de Ciencias Médicas Finlay-Albarrán. Calle 140 y 25. Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: ismael.cervera@outlook.com

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cervera García IA, García Heredia M, Collazo Mesa T. Frecuencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE en pacientes con diagnóstico de deficiencia de alfa-1-antitripsina. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 Mar-Abr [citado: fecha de acceso]; 38(3). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1490/3025>