

Hemocromatosis hereditaria. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura

Hereditary hemochromatosis: Presentation of 2 cases and literature review

Mario Santacoloma, MD,¹ Harold Gutiérrez Londoño, MD,² Luis Manuel Limas, MD.³

¹ Internista Gastroenterólogo. Profesor Asociado y Coordinador Gastroenterología Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

² Residente III Medicina Interna. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

³ Cirujano Gastrointestinal. Manizales, Colombia.

Fecha recibido: 09-03-10

Fecha aceptado: 26-05-10

Resumen

La Hemocromatosis incluye una variedad de síndromes crónicos de origen genético que cursan con sobrecarga de hierro, y puede ser clasificada de acuerdo a las mutaciones genéticas en cuatro grupos, del tipo 1 al tipo 4. De éstos, el tipo más frecuente es la hemocromatosis hereditaria tipo 1, que corresponde al 90% de los casos. La hemocromatosis hereditaria es un desorden recesivo en el que la mutación dominante del gen HFE genera una absorción incrementada de hierro que causa severa sobrecarga férrica tisular. En una población de origen caucásico, 4 a 5 personas de cada 1000 son homocigóticas para la mutación C282Y del gen HFE. En poblaciones de origen hispánico la prevalencia es menor, 4 a 5 de cada 10000. El gen HFE está localizado en el cromosoma 6 y puede tener tres tipos de mutaciones, siendo la más común la denominada C282Y.

Palabras clave

Hierro, hemocromatosis, homeostasis del hierro, sobrecarga hierro, enfermedad genética.

Summary

Hemochromatosis includes a variety of chronic syndromes of genetic origin with iron overload, which can be classified according to genetic mutations in four groups, from type 1 to type 4. Of these, the most frequent type is type 1 hereditary hemochromatosis, which corresponds to over 90% of cases. Hereditary hemochromatosis is a recessive disorder in which a dominant mutation of the hemochromatosis gene (HFE) generates an increased absorption and severe iron overload. The American study showed that a multi-ethnic population of every 227 white people is homozygous for the C282Y HFE gene mutation, implicated in hemochromatosis type 1. The HFE, is located on chromosome 6, and may have three types of mutations of this gene, however the most common mutation is C282Y.

Key words

Iron, hemochromatosis, iron homeostasis, iron overload, HFE, genetic disease.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis comprende una variedad de síndromes crónicos de origen genético, de sobrecarga de hierro, los cuales pueden ser clasificados de acuerdo a las mutaciones genéticas en 4 grupos, del tipo 1 al tipo 4. De estos, el más frecuente es el tipo 1 o hemocromatosis hereditaria, que corresponde a más del 90% de los casos (1). La hemocromatosis hereditaria es un desorden recesivo dominante, en

el cual la mutación del gen de la hemocromatosis (HFE) genera aumento de la absorción y sobrecarga severa de hierro. El estudio norteamericano de población multiétnica mostró que 1 de cada 227 personas blancas son homocigotas para la mutación del gen HFE C282Y implicado en la hemocromatosis tipo 1 (2, 3).

El HFE, se ha localizado en el cromosoma 6, y puede haber 3 tipos de mutaciones de este gen; sin embargo, la mutación más frecuente es la C282Y (4).

REVISIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años quien consulta al servicio de urgencias por cuadro de 3 días de evolución consistente en melenas y hematemesis masiva previa al ingreso, concomitante presenta astenia, adinamia, mareo y ortostatismo. Tiene el antecedente de diabetes mellitus en manejo con insulina desde hace 6 años en controles periódicos. Bebedor habitual de “aguardiente” hasta la embriaguez. Ingesta importante de “aguardiente” 5 días previos al ingreso.

- Ingresa en malas condiciones generales, palidez mucocutánea generalizada. Conciente, alerta.
- TA 90/60; FC 96/min; FR 20/min.
- C/P: Satisfactorio.
- Abdomen: Sin circulación colateral, ascitis o hepatomegalia.
- Extremidades: No edemas.

Se maneja inicialmente con cristaloides, transfusión de 3 U de GRE, omeprazol en infusión y se logra la estabilidad hemodinámica.

REINTERROGATORIO

Antecedentes personales: Hospitalizado por “pancreatitis alcohólica” dos años antes.

Antecedentes familiares: Padre y tío paterno muertos por cirrosis antes de los 50 años. Hermano y hermanas “sanos”.

Antecedentes epidemiológicos: Ocupación ganadero, sin contacto con tóxicos, no transfusiones, no hepatitis, fumador ocasional. Ingesta de “aguardiente” hasta la embriaguez 3-5 veces por semana durante 15 años.

Con base en los antecedentes familiares y personales se plantea además, como hipótesis diagnóstica, una hepatopatía de tipo familiar.

Se practica endoscopia digestiva alta encontrando várices esofágicas, se realiza ligadura con bandas (#6) a partir del cardias.

Ecografía muestra hígado de tamaño y forma normal con ligero aumento de la ecogenicidad, vesícula, vía biliar intra y extrahepática normal, aorta y cava normales.

El paciente tiene una evolución adecuada sin signos de resangrado, se corrigen los tiempos de coagulación y se cita a control endoscópico por el servicio de gastroenterología con solicitud de laboratorios para descartar hepatitis y hepatopatía por sobrecarga de hierro.

A las dos semanas se practica nueva endoscopia evidenciando las cicatrices de las ligaduras previas; se practica nueva ligadura de várices esofágicas (3 paquetes) y várices cardiales (2 paquetes).

Marcadores de hepatitis A, B, C negativos.

Se encuentra ferritina anormalmente elevada al igual que el porcentaje de saturación de la transferrina. Se hace Idx de hemocromatosis. Con tiempos de coagulación corregidos se solicita biopsia hepática dirigida por eco.

Anatomía patológica confirma la cirrosis; abundante pigmento ocre en el citoplasma de los hepatocitos; la coloración de azul de Prusia confirma la presencia de hierro. Se inició el estudio familiar a hermanos, sobrinos e hijos con niveles de ferritina, porcentaje de saturación de transferrina y se encontró hermano de 43 años “asintomático” con niveles de ferritina y porcentaje de saturación de transferrina anormalmente elevados. Se le practica biopsia hepática que confirma la siderosis hepática.

Las pacientes se manejan con flebotomías quincenales hasta obtener niveles de hemoglobina entre 10 y 12 gr/dl y niveles de ferritina normales.

La evolución ha sido adecuada sin requerir terapia adicional, con una calidad de vida apropiada y con seguimiento periódico desde hace un año.

LABORATORIOS

Grupo sanguíneo B negativo, hemoglobina 6,6 gr/dl, hemoglobina 19%, leucocitos 9100/ml, plaquetas 145 K/uL, TPT 26,6”/31”, TP 28.2”/14,1”, INR 2,36, glicemia 264 mg/dl, creatinina 1,1 mg/dl, proteínas totales 4,6 gr/dl, (6,6-8,3), albúmina 2,9 gr/dl (3,5-5), globulinas 1,7 gr/dl (2,5-3,5), bilirrubina total 0,5 mg/dl, bilirrubina directa 0,1 mg/dl, ALT 26 U/L, AST 24 U/L, fosfatasa alcalina 200 U/L (50-250), Gamma GT 25 U/L, ANA negativo, anticuerpos antimitocondria negativo, HbsAg negativo, AntiHBs negativo, AntiHAIgM negativo, antiHVC no reactivos.

Hierro sérico 187 ug/dl (59-158); ferritina 1144 ng/dl (9-120); % de saturación de transferrina 96,3% (12-36); capacidad total de fijación del hierro 194 ug/dl (259-388).

LABORATORIOS HERMANO

Hb 15,4 gr/dl, Hto 48%; ALT 72 (40); AST 42 (40); bilirrubina total 0,8; bilirrubina directa 0,5; fosfatasa alcalina 186 UI/L.

Hierro sérico 207 ug/dl (60-160); ferritina 1810 ng/ml (18-370); capacidad total de fijación del hierro 281 ug/dl; % de saturación de la transferrina 74% (10-39).

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La hemocromatosis comprende una variedad de síndromes crónicos de origen genético, de sobrecarga de hierro, los

cuales pueden ser clasificados de acuerdo a las mutaciones genéticas en 4 grupos, del tipo 1 al tipo 4 (1, 4).

La hemocromatosis tipo 1 o hereditaria es la forma más frecuente de la enfermedad y representa el 90% de los casos, y la mutación del gen HFE.

La hemocromatosis tipo 2 es la forma juvenil y resulta de la mutación de la hemojuvelina (HJV) dando la forma 2a, pero también puede ser la mutación del gen de la hepcidina HAMP, dando la forma tipo 2b.

La hemocromatosis tipo 3 es causada por la mutación en el gen del receptor tipo 2 de la transferrina.

La hemocromatosis tipo 4 es causada por la mutación del gen de la ferroportina (4).

Hay otros tipos hereditarios por la sobrecarga de hierro asociados a mutaciones de otros tipos de genes como es el caso de la mutación de la ceruplasmina (hemocromatosis tipo 4), transferrina, gen tipo divalente transportador de metales (DMT1).

En este espectro de tipos y posibles mutaciones hay un modo de transmisión autosómico recesivo con la excepción de la hemocromatosis tipo 4 la cual tiene un modo de transmisión dominante (4).

La hemocromatosis hereditaria (HH) es reconocida como una de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes, y ocurre en una de cada 64 a 400 personas con ancestros del norte de Europa o caucásicos (1, 5, 6).

El gen de la hemocromatosis se ha localizado en un área del cromosoma 6 unido al complejo HLA. Hay aproximadamente 3 mutaciones de este gen, el c.C187G (H63D) y c.A193T (S65C) en el exon 2, y el c.G845A (C282Y) en el exon 4 (7-10).

En la mutación C282Y hay una sustitución de aminoácidos en la posición 282 donde un residuo de tirosina sustituye una cisteína (C282Y), que es la responsable de la mayoría de casos de hemocromatosis hereditaria. El simple estado heterocigoto de esta mutación no parece producir una sobrecarga excesiva de hierro. Otra mutación se ha encontrado en la posición 63 donde existe una sustitución de histidina por ácido aspártico (H63D) (11, 12).

Otra mutación encontrada en la posición 65 donde hay una sustitución de una serina por una cisteína (S65C) parece explicar el fenotipo de la hemocromatosis en algunos pacientes negativos para la mutación C282Y (9).

La prevalencia de la mutación varía en diferentes partes del mundo, siendo mayor la prevalencia de forma C286Y en la población del noreste de Europa y caucásica y es casi ausente en población no caucásica y en regiones localizadas más hacia el suroeste europeo (3, 12-15); en Colombia hay estudios que muestran una mayor frecuencia de presentación de la mutación H63D de forma similar que en otros países latinoamericanos (7).

El gen de la hemocromatosis codifica una glucoproteína de 343 aminoácidos llamada proteína HFE que junto al receptor de la transferrina tipo 1 cumplen un papel inhibitorio en la absorción del hierro.

La proteína HFE es homóloga con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (11, 12). Esta es una proteína única con 3 dominios extracelulares los cuales pueden ser análogos a los dominios $\alpha 1,2$ y dominio tipo Ig $\alpha 3$ del CMH clase I, al igual que estos últimos son producidos en el retículo endoplásmico; en este sitio interactúan una $\beta 2$ microglobulina ligándose de una forma no covalente con la región homóloga $\alpha 3$ (8), este complejo es indispensable para el transporte de la proteína HFE hacia la membrana celular.

La proteína por medio de sus dominios $\alpha 1,2$ en vez de unirse a el receptor de linfocito T como es el caso de la proteína del complejo HLA clase I, se une al receptor de la transferrina tipo I con la consiguiente función inhibitoria de la absorción del hierro; sin embargo, cuando está la mutación C282Y se evita la unión del dominio $\alpha 3$ a la $\beta 2$ microglobulina, por lo que no se produce el transporte intracelular hacia la membrana y, por ende, la falta de unión al receptor de transferrina I y la no inhibición de la absorción del hierro, con el aumento de la absorción en el intestino y de diferentes órganos de hierro y la no exportación del hierro desde estos tejidos (8, 16).

El otro mecanismo más actual y con un papel primordial para la explicación de la sobrecarga del hierro es el generado por la hepcidina.

La regulación transcripcional de la producción de hepcidina está mediada por una vía de transducción MAP kinasa donde tiene un papel importante el gen HFE; al presentarse la mutación hay una disminución importante en la producción de hepcidina. Esta proteína, producida primordialmente por el hígado, macrófagos y adipocitos, se encarga de unirse a la ferroportina de la membrana celular generando la internalización de esta última con la consiguiente disminución de expresión de ferroportina en la membrana con lo cual no hay expulsión de hierro hacia el plasma y la ulterior acumulación intracelular del metal. Cuando se presenta esta disminución de la hepcidina, la protoporfina estimula la liberación del hierro hacia el plasma con la consiguiente depleción de los depósitos de hierro intracelular y se estimula la absorción de hierro a nivel de intestino; la concentración plasmática de hierro no unido a la transferrina también aumenta y este es absorbido por el hígado y otros tejidos de forma ávida y precoz; un componente de esta forma de hierro, el hierro plasmático labil, se libera cuando la saturación de transferrina sobrepasa el 75% y este es un gran donador de radicales libres por lo cual, se cree, es uno de los causantes principales del daño tisular (13, 17).

LESIÓN TISULAR Y FIBROSIS INDUCIDA POR HIERRO

En la HH se observa un exceso en la absorción de 3-4 mg/dl de hierro, lo cual lleva a un exceso neto de 500 a 1000 mg/año durante la vida normal.

En la HH la cirrosis y la fibrosis hepática son las principales alteraciones en la anatomía patológica.

En los estadios tempranos de la hemocromatosis, el hierro es localizado dentro de los hepatocitos, en el polo biliar de la célula; este es distribuido acorde a un gradiente descendente desde el área periportal al área centrolobulillar, resultando en una sobrecarga férrica parenquimatosa; con el paso del tiempo la sobrecarga de hierro aumenta y ocurre la peroxidación de los lípidos dependientes del hierro causando lesión y la muerte hepatocelular periportal (necrosiderosis).

La necrosiderosis es responsable de la activación de macrófagos, lo cual lleva a desarrollo de fibrosis y redistribución del hierro hacia las células no parenquimatosas. La cirrosis se desarrolla cuando la concentración hepática excede los 400 $\mu\text{mol/g}$ (18, 19).

En estadios tardíos de la enfermedad también se han encontrado acúmulo de hierro en células parenquimatosas en especial en páncreas, gónadas, glándulas endocrinas, miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con HH sintomática tienen entre 40 y 50 años de edad en el momento de la detección. En la mayoría de las series se han identificado más hombres que mujeres, con una relación de 8:1 a 2:1.

Los síntomas más comunes consisten en debilidad, letargo, pérdida de la libido y artralgias. Los hallazgos físicos incluyen hepatomegalia, esplenomegalia y otras manifestaciones de enfermedad hepática que abarcan ascitis, edema e ictericia (20).

Las manifestaciones cardíacas consisten en cardiomiopatía, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca congestiva y se encuentra una mayor prevalencia de la mutación heterocigótica C282Y (21).

El hallazgo clásico de la "diabetes bronceada" es un encuentro tardío que actualmente se presenta en menos del 10% de los pacientes (22).

Actualmente, muchos pacientes asintomáticos con HH son identificados como familiares homocigóticos de casos índices, en análisis séricos del hierro y en análisis químicos de sangre de screening de rutina.

DIAGNÓSTICO

En diferentes series, el 25-50% de aquellos con hemocromatosis hereditaria son diagnosticados en estadio cirrótico

(19), lo que demuestra la falta de síntomas y signos específicos para sospecha y diagnóstico temprano de la enfermedad.

La identificación de las mutaciones de la HFE en diferentes poblaciones raciales podría tener un impacto importante en la disminución de secuelas de la enfermedad.

PRUEBAS NO INVASIVAS

Los métodos utilizados para establecer la presencia de sobrecarga de hierro incluyen estudio de hierro sérico, varias técnicas radiológicas, biopsia hepática, evaluación de la respuesta a la flebotomía o a la terapia quelante.

En un paciente con sospecha de sobrecarga de hierro deben realizarse test genéticos para hemocromatosis hereditaria.

Hay diferentes formas de evaluar la concentración de hierro; cada método varía en su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y utilidad como tamizaje.

Una saturación de transferrina > 45% tiene una sensibilidad de 58% y una especificidad del 98% en la detección de C282Y homocigoto. Y la concentración elevada de ferritina plasmática mayor de 200 para mujeres y mayor de 300 para hombres, tiene una sensibilidad de 66% y especificidad de 85% (23-25).

Aunque las guías del U.S. Preventive Services Task Force no recomiendan el tamizaje genético para hemocromatosis hereditaria por no tener un balance costo beneficio (26), algunas publicaciones recientes han postulado que debe realizarse tamizaje a pacientes que tengan niveles de ferritina por encima de 1.000 micro/lit; sin embargo, son necesarios estudios de mayor poder estadístico (24, 25).

Algunas publicaciones refieren que la capacidad de unión a hierro no saturada sería una prueba menos costosa y de más fácil evaluación que la saturación de transferrina como prueba de tamizaje (13).

La combinación de valores de ferritina sérica elevada y un nivel elevado de saturación de la transferrina sérica en un individuo, por otra parte sano, tiene una sensibilidad del 93% para el diagnóstico de HH.

Ligeras elevaciones en la aspartato aminotransferasa (AST) y alanino amino transferasa (ALT) se han descrito en el 65% de los pacientes con HH. El promedio de elevación de la AST es típicamente menor de 100 U/L en pacientes cirróticos y no cirróticos.

Las imágenes utilizadas van desde TAC, RNM, que son métodos sensibles para la evaluación no invasiva de depósitos de hierro (1, 11).

PRUEBAS GENÉTICAS

Debido a que la penetrancia de las mutaciones del gen de la hemocromatosis son bajas, en el estudio de la hemocromatosis tipo 1 la búsqueda de alteraciones genéticas tiene importancia en el riesgo familiar de la patología; al menos

tres mutaciones causantes de hemocromatosis hereditaria han sido detectadas, la c.C187G (H63D) y c.A193T (S65C) en el exon 2, y la c.G845A (C282Y) en exon 4 y diferentes combinaciones de estas (7, 10).

C282Y homocigoto. Este es el patrón genético clásico, se observa en más del 90% de los casos típicos. La expresión de la enfermedad va desde no evidencia de sobrecarga de hierro hasta sobrecarga masiva con disfunción de órganos.

C282Y/H63D componente heterocigoto. El paciente porta una copia de la mutación mayor y una de la mutación menor. La mayoría tiene niveles normales de hierro.

C282Y heterocigoto. Este patrón se ve en el 10% de la población blanca. Usualmente asociados con niveles normales de hierro.

H63D homocigoto. La mayoría de estos pacientes tiene niveles normales de hierro. Un pequeño porcentaje presenta niveles moderadamente aumentados de hierro.

H63D heterocigoto. Este patrón se ve en el 20% de la población blanca. Usualmente se observan niveles normales de hierro.

Las mutaciones C282Y homocigóticas y H63D son mutuamente excluyentes (27-29).

BIOPSIA HEPÁTICA

Antes de las imágenes diagnósticas y el estudio genético, la realización de biopsias y la tinción de estas con coloraciones especiales como el azul de Prusia confirmaban los depósitos de hierro dentro del hepatocito (30, 31) y se consideraban como pruebas diagnósticas de sobrecarga de hierro.

Recientes progresos, tanto en imágenes como en genética, han disminuido el papel de la biopsia hepática en el diagnóstico de sobrecarga de hierro (1, 19), por lo que ya no es considerada la prueba de oro para el diagnóstico de la enfermedad.

Después del diagnóstico de sobrecarga de hierro por imágenes, es mandatorio evaluar el grado de daño hepático, como el objetivo primordial actual de la biopsia hepática.

La indicación actual de la biopsia hepática depende de la presentación fenotípica del exceso de hierro, en casos típicos de fenotipo cromatótico (alta saturación de transferrina con aumento de la concentración parenquimatoso de hierro) hacen el genotipo muy importante para la evaluación.

En C282Y2 homocigoto, la biopsia hepática es útil para el pronóstico; sobre todo para la evaluación de la fibrosis hepática si hay aumento de tamaño hepático, ferritina mayor de 1000 ng/ml o niveles de AST elevados.

En C282Y-H63D heterocigoto, la indicación de la biopsia no es tan clara, sobre todo si hay niveles normales o intermedios de saturación de la transferrina o niveles de ferritina menores a 500 ng/ml y sin alteración en el perfil hepático, ya que podría decirse que el paciente está libre de riesgo de fibrosis hepática.

En casos no tan típicos de tipo cromatótico, el uso de la biopsia es independiente del genotipo presentado (19, 32).

TRATAMIENTO

El objetivo de la terapia es el depletar los depósitos de hierro para prevenir el daño tisular, ya que no existe un manejo específico para cada una de las alteraciones viscerales que pueden existir.

La flebotomía sigue siendo el manejo de elección para la depleción de hierro, otras alternativas son el uso de quelantes de hierro los cuales son indicados en el caso de contraindicación a la flebotomía (13, 33).

La flebotomía debe iniciarse en pacientes con concentraciones altas de ferritina, haciendo la extracción de volumen de acuerdo al peso corporal, extrayendo 7 ml/kg sin exceder los 550 ml por flebotomía (6).

Flebotomías de 550 ml de sangre semanales (250 mg de hierro), se llevan a cabo hasta tener concentraciones de hemoglobina por encima de 11mg/dl (6). Una vez que, durante tres semanas consecutivas, se mantengan estos niveles, se miden los niveles de ferritina y el porcentaje de saturación de transferrina. La depleción se confirma si la concentración de ferritina es menor a 50 microgramos/ml y el porcentaje de saturación de transferrina llega a valores subnormales. Generalmente, se requieren de 4-8 flebotomías por año como terapia de mantenimiento (1, 6, 13, 26, 34-36).

Otras medidas a tener en cuenta, aunque sin eficacia probada, son la disminución del consumo de alimentos ricos en hierro o suplementos que lo puedan contener, además la reducción de consumo de ácido ascórbico por el efecto sobre la absorción y las implicaciones a nivel cardiovascular en pacientes con la enfermedad (13, 37, 38).

PRONÓSTICO

La cirrosis es el factor clínico que influye en la supervivencia a largo tiempo. Un paciente con cirrosis en el momento del diagnóstico tiene probabilidad de morir 5,5 veces mayor que un paciente no cirrótico.

El diagnóstico y las flebotomías antes del desarrollo de cirrosis hacen que los pacientes con HH tengan una probabilidad de sobrevivida que no difiere de la población general (39, 16).

REFERENCIAS

1. Pierre Brissot, Frédéric de Bels. Current Approaches to the Management of Hemochromatosis. American Society of Hematology 2006.

2. Paul C Adams, David M. Reboussin, James C. Barton, Christine E McLaren, et al. Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population. *N Engl J Med* 2005; 352: 1769-78.
3. McLaren CE, Barton JC, Adams PC, et al for the hemochromatosis and iron overload study research investigators. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Design for an Evaluation of 100,000 Primary Care-Based Adults. *Am J Med Sci* 2003; 325(2); 53-62.
4. Brissot P, Troade C, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Reviews* 2008; 22: 195-210.
5. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1998; 318: 1355.
6. Franchini M. Hereditary Iron Overload: Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *American Journal of Hematology* 2006; 81: 202-209.
7. Ávila GI, Jiménez MD, Vélez C, Aristizábal B. Prevalence of H63D, S65C and C282Y mutations of the HFE gene in 1120 voluntary blood donors from Antioquia region of northwest Colombia. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2008; 40: 449-451.
8. Andrews NC, Levy JE. Iron is Hot: An Update on the Pathophysiology of Hemochromatosis. *Blood* 1998; 92(6): 1845-1851.
9. Mura C, Ranquenes D, Férec C. HFE mutations in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild forms of hemochromatosis. *Blood* 1999; 93: 2502-5.
10. E Beutler. Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Annu Rev Med* 2006; 57: 331-347 abstract.
11. Powell L, Yapp TR. Hepatology a century of progress. *Hemochromatosis. Clinic in Liv Dis* 2000; 4(1): 211-228.
12. Bomford A. Genetics of haemochromatosis, *Lancet* 2002; 360: 1673-81.
13. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet* 2007; 370: 1855-60.
14. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population, *N Engl J Med* 2005; 352: 1769-78.
15. Voicu PM, Cojocariu C, Petrescu-Danila E, Covic M, Stanciu C, Rusu M. Prevalence of HFE (hemochromatosis) gene mutations C282Y and H63D in a Romanian population. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2009; 42: 14-15.
16. de Almeida SF, de Sousa M. The unfolded protein response in hereditary haemochromatosis. *J Cell Mol Med* 2008; 12(2): 421-434.
17. Brissot P, Wright TL, Ma WL, Weisiger RA. Efficient clearance of non-transferrin-bound iron by rat liver. Implications for hepatic iron loading in iron overload states. *J Clin Invest* 1985; 76: 1463-70.
18. Niemela O, Parkkila S, et al. Hepatic lipid peroxidation in hereditary hemochromatosis and alcoholic liver injury. *J Lab Clin Med* 1999; 133(5): 451-60.
19. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007; 13(35): 4755-4760.
20. Feldman, Sleisenger & Fordtran's. *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 6 th W.B. Saunders Company; 2000. p. 1171.
21. Pereira A, Cuoco MA, et al. Hemochromatosis gene variants in patients with cardiomyopathy. *T Am J of Cardiol* 2001; 88(4): 1684-8.
22. Friedman, Mc Quaid, Grendell. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*. 2º Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2003. p. 616.
23. McLaren CE, McLachlan GJ, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 543-9.
24. Barton JC. Ferritin >1000: grand for hemochromatosis screening? *Blood* 2008; 111(7): 3307-3309.
25. Waalen J, Felitti V, Gelbart, Beutler T. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. *Blood* 2008; 111: 3373-3376.
26. HAS. French recommendations for management of HFE, hemochromatosis. Haute Autorité de Santé 2005.
27. Fágrega E, Pons F. Estrategias diagnósticas de la hemochromatosis hereditaria. Valor del estudio genético. *Rev Clin Es* 2000; 200(9): 516-20.
28. Tavill AS. Clinical Implications of hemochromatosis Gene. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 755-7.
29. Pietrangelo A, Montosi G, et al. Hereditary Hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in hemochromatosis Gene. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 725-32.
30. Turlin B, Deugnier Y. Iron overload disorders. *Clin in Liv Dis* 2002; 6(2): 221-30.
31. Himmelmann A, Jorg F. Cloning of Hereditary Hemochromatosis Gene: Implications for pathogenesis, diagnosis and screening. *J Lab Clin Med* 1999; 133(3): 229-36.
32. Hübscher SG. Role of liver biopsy in disorders of iron metabolism. *Diagnostic histopathology* 2008; 14: 577-585.
33. Kwiatkowski JL. Oral Iron Chelators *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 461-482.
34. Brandhagen D, Fairbanks V, et al. Update on hereditary hemochromatosis and HFE Gene. *May Clin Proc* 1999; 74(9): 917-21.
35. Barton JC. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis 2000; 65(3): 223-6.
36. Tavit A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33: 1321.
37. Whittington CA, Kowdley KV. Hemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1963-1975.
38. Brissot P, Wright TL, Ma WL, Weisiger RA. Efficient clearance of non-transferrin-bound iron by rat liver. Implications for hepatic iron loading in iron overload states. *J Clin Invest* 1985; 76: 1463-70.
39. Ninderau C, Fisher R et al. Long term survival in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119. Abstract.