

Hemocromatosis, una enfermedad por depósito

Rodrigo Quera P, Jaime Poniachik T, Carla Mancilla A.

Resumen

Las enfermedades por sobrecarga de hierro son condiciones frecuentemente asociadas con alteraciones primarias (hereditarias) o secundarias del metabolismo del hierro (Tabla 1) ⁽¹⁾. La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética del metabolismo del hierro, caracterizada por un aumento de la absorción intestinal y un progresivo depósito de hierro, principalmente en hígado, páncreas, corazón, piel y articulaciones ⁽²⁾. Dado que la HH es definida en términos de fenotipo y no de genotipo, 4 estadios clínicos han sido propuestos: Estadio I: existencia de una predisposición genética sin otra alteración clínica; Estadio II: existencia de una sobrecarga de hierro (aproximadamente 2-5g) pero sin síntomas; Estadio III: existencia de una sobrecarga de hierro con síntomas iniciales (letargia, artralgia); y estadio IV: existencia de una sobrecarga de hierro con daño de órganos, principalmente cirrosis hepática ^(1,3).

Summary

Hereditary hemochromatosis (HH) is a common inherited disorder of iron metabolism and should be distinguished from the other syndromes of iron overload. Many patients with HH have abnormal serum iron values before the development of any significant symptoms or clinical findings. Our understanding of several aspects of HH has greatly expanded over the last few years with the identification and cloning of the HH gene, genetic test for the C282Y and H63D mutations and understanding of

Sección de
Gastroenterología.
Hospital Clínico de la
Universidad de Chile.

Contactos: Rodrigo Quera Pino
Sección de Gastroenterología. Hospital Clínico de la
Universidad de Chile.
Santos Dumont 999. Teléfono 6788350. Fax: 6788349.
E-mail: rodrigoquera@hotmail.com

the physiology and pathophysiology of the HFE protein. It is anticipated that these advances will eventually lead to population screening with earlier and more accurate diagnosis of HH, and prevention of cirrhosis and other iron-induced toxicity in HH patients by timely treatment with phlebotomy.

Introducción

La HH es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, con una distribución mundial ⁽⁴⁾. Su prevalencia llega a ser 1/200 en poblaciones con descendencia del norte de Europa, principalmente los de origen Celta (Irlanda, Inglaterra, Australia y algunas aéreas de Estados Unidos) ^(4,5). Esta es más frecuente en hombres (2,2:1), presentándose en mujeres a edades más tardías, dado la pérdida de sangre por sus menstruaciones y embarazo ^(2,4).

a) Genética de la hemocromatosis hereditaria:

Desde 1976 se conoce la asociación del gen de la HH con el locus HLA-A3 ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. Sin embargo, el gen responsable sólo fue identificado en 1996 a través de una técnica de clonación ⁽⁵⁾. El gen de la HH (HFE) es un gen similar a los genes del complejo HLA Clase-I. Este gen codifica una proteína de 343 aminoácidos (aa) que consiste en una señal peptídica de 22 aa, un dominio extracelular grande, un dominio transmembrana simple y un tallo citoplasmático corto ⁽⁶⁾. A diferencia de otras proteínas HLA Clase-I, la proteína HFE no presenta la función presentadora de antígenos, dado por algunas diferencias en las asas del dominio extracelular ⁽⁷⁾.

Numerosos estudios han demostrado que el 64 - 100% de los pacientes con HH son homocigotos para una mutación simple del gen HFE, que resulta de la sustitución de tirosina por cisteína en el aa 282 (C282Y), suprimiendo el puente disulfuro del asa α3 del dominio extracelular de la proteína HFE ⁽⁸⁾. Como resultado, disminuye la unión de la pro-

teína HFE con la b2 microglobulina, alterándose la circulación intracelular y la presentación de la proteína mutada ⁽⁸⁾. Una segunda mutación del gen HFE resulta de la sustitución de aspartato por histidina en el aa 63 (H63D), pero su papel en la HH es mucho menor ^(5,8). En esta mutación existe un daño local de la estructura terciaria de la proteína HFE, pero a diferencia de la mutación C282Y, la proteína es presentada en la superficie ^(5,8). La prevalencia de la mutación heterocigota C282Y (C282Y/H63D) y homocigota H63D es de un 3-10% y 1% respectivamente ⁽⁵⁾.

Powell ⁽⁴⁾ señala que un 5 - 7% de los pacientes con HH presentan otras mutaciones del gen HFE, como es el caso de la sustitución de una cisteína por una serina en el aa 65 (S65C) ⁽⁹⁾, la transición de una guanina por timina en el codón 168 o de una adenina por guanina en el codón 169 ⁽¹⁰⁾. Por otra parte, la hemocromatosis juvenil, un tipo de HH heredada en forma autosómica recesiva, no posee ninguna relación con el cromosoma 6, confirmándose por estudios genéticos que su mutación esta localizada en un locus del brazo largo del cromosoma 1 ⁽⁴⁾.

b) Fisiopatología de la hemocromatosis:

El RNA mensajero del gen HFE y la expresión de la proteína han sido observados en el intestino, esófago, estómago e hígado (células de Kupffer y células epiteliales de los ductos biliares) ^(8,11). En el duodeno, principal sitio de absorción del hierro, el patrón de inmunotinción de la proteína HFE es mucho más notorio en los enterocitos de las criptas comparado con las células de las vellosidades ^(4,8). Gross ⁽¹²⁾ ha demostrado en cultivos in vivo que en los enterocitos de las criptas duodenales, la proteína HFE esta asociada al receptor de transferrina (TfR), formando un complejo estable. Este TfR juega un papel clave en la captación celular del hierro unido a la transferrina

(8,12). La mutación de la proteína HFE disminuye la capacidad de unión del TfR a la transferencia diférrica, provocando un déficit relativo de hierro en las células de las criptas (13). Esto resulta en un aumento en la expresión de una proteína transportadora de ión metal divalente (DMT-1), la cual es responsable de una mayor absorción de hierro en las células vellositarias del intestino delgado (13, 14).

c) Patogénesis del daño tisular en la hemocromatosis:

La progresiva acumulación de hierro en el hígado, páncreas, corazón glándulas endocrinas, piel, etc. conduce a un daño celular y fibrosis (1,15). El hierro tiene la capacidad de generar radicales libres a través de la transferencia de electrones, lo que produce una lipoperoxidación de las membranas, liberación de enzimas hidrolíticas, degradación del DNA y alteración de la actividad mitocondrial (4,16). El hierro y los productos de la lipoperoxidación estimulan la síntesis de colágeno a través de la activación de las células estrelladas hepáticas, contribuyendo a la fibrosis (4, 17).

d) Cuadro clínico de la hemocromatosis:

En la HH, el hierro acumulado en exceso se deposita en un primer momento en las células parenquimatosas y en etapas más tardías en células del sistema reticuloendotelial (1,4), diferente a lo que ocurre en la sobrecarga de hierro postransfusional (4). Sólo algunos órganos específicos son afectados por la sobrecarga de hierro, siendo principalmente el hígado, páncreas, corazón, articulaciones y otras glándulas endocrinas como la pituitaria (Tabla 2) (1,4, 15).

Los primeros síntomas pueden ser observados a los 20-40 años de edad en el hombre y des-

pués de la menopausia en mujeres (2). El curso de la enfermedad es menos severa en la mujer que en el hombre, dado las pérdidas de hierro por sus menstruaciones y embarazo(1,2). El compromiso de los diferentes órganos y sus síntomas se presentan en diferentes estadios de la enfermedad (1). Debilidad y artralgia son síntomas precoces, mientras que la cirrosis hepática, diabetes mellitus y miocardiopatía ocurren en etapas más tardías (1,4). Hepatomegalia, pigmentación de la piel e impotencia pueden ocurrir en forma precoz o tardía (1,4). El desarrollo de cirrosis hepática y diabetes mellitus están claramente relacionado entre sí(1).

En el curso de la hemocromatosis se observan diferentes cambios morfológicos y funcionales. En el hígado, los depósitos de hierro (en forma de ferritina y hemosiderina) se encuentran en las etapas precoces en los hepatocitos del área periportal (Zona 1) y en estadios más avanzados también en el epitelio de los ductos biliares (1,18). El riesgo de hepatocarcinoma se mantiene aún después de remover el exceso de hierro (1). El depósito de hierro en el páncreas compromete principalmente al parénquima exocrino, aunque rara vez causa una insuficiencia pancreática (1).

El compromiso de la piel, dado por la síntesis de melanina en las células de la capa basal, se encuentran principalmente en áreas expuestas al sol, cicatrices, región perineal y pezón (1,6).

El compromiso de otras glándulas endocrinas, principalmente de la pituitaria se traduce principalmente en alteraciones de la secreción de FSH y LH, manifestándose con amenorrea e impotencia (1,4).

El depósito de hierro en el corazón compromete principalmente los ventrículos, manifestán-

dose como una miocardiopatía dilatada y con menor frecuencia restrictiva ^(1, 4).

El depósito articular compromete inicialmente las articulaciones metacarpofalángicas y posteriormente a articulaciones mayores. Además de existir un depósito de hierro, se aprecian cristales de pirofosfato de calcio. Existen además cambios radiológicos como la esclerosis subcondral, cambios quísticos y desmineralización difusa ^(1, 4).

Pacientes con HH poseen una mayor prevalencia de infección por virus hepatitis B y C ⁽¹⁾. Mossey ⁽¹⁹⁾ y Adams ⁽¹⁾ señalan que estos pacientes tienen un mayor riesgo de infecciones por *Listeria* y *Yersinia* respectivamente, dado una alteración de la fagocitosis por la sobrecarga de hierro en los macrófagos.

e) Diagnóstico de la hemocromatosis:

El diagnóstico tardío de la HH está dado principalmente por el bajo índice de sospecha clínica ^(1,20,21), aunque el diagnóstico definitivo de HH es relativamente sencillo. En estos casos se deben considerar los niveles de ferritina sérica y saturación de transferrina (ST) (hierro sérico dividido por la capacidad de unión de hierro total x 100) ^(4, 21). La ST es el marcador fenotípico más precoz de la HH y debe ser obtenido en ayunas ya que los niveles séricos de hierro presentan una variación diurna y pueden aumentar después de la ingesta de alimentos ⁽²¹⁾. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de la ferritina y ST disminuyen cuando se evalúan personas jóvenes (pueden presentar ST elevada con ferritina normal), mujeres menores de 30 años (pueden presentar una ST normal) ^(4,6). Beutler ⁽²²⁾ señala en su estudio que el 36% de los homocigotos C282Y tienen una $ST \leq 45$. Además otras causas de sobrecarga de hierro en ausencia de HH pueden presentar un estudio de hierro sérico alterado, como es el caso de

la hepatitis por virus hepatitis A, B y C, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), enfermedad hepática alcohólica (EHA), hepatitis por drogas y hepatitis autoinmune ^(23,24). Ponichik ⁽²³⁾ señala que en pacientes con daño hepatocelular pueden haber elevaciones significativas de los niveles de ferritina e índice de ST, siendo estos un índice de necrosis hepatocelular. Por otra parte, la ferritina es un reactante de fase aguda, por lo que puede aumentar en ausencia de sobrecarga de hierro ⁽¹⁵⁾. En suma, el estudio de hierro al tener resultados falsos positivos y negativos en predecir los depósitos de hierro, no es confiable para plantear por sí solo el diagnóstico de HH. El desarrollo de exámenes genéticos para las mutaciones C282Y y H63D han permitido caracterizar mejor a los pacientes con enfermedad hepática y estudio de hierro alterado ^(15, 21).

Hasta hace algunos años en presencia de un estudio de hierro alterado, la biopsia era realizada en todos los pacientes para establecer el diagnóstico, con tinción histoquímica para el hierro (tinción azul de Prusia de Perl), y la determinación de la concentración de hierro hepático (CFH) y el cálculo del índice hierro hepático (IFH) ⁽¹⁵⁾. Histológicamente, el hierro se deposita en mayor cantidad en la región periportal (zona 1) con un gradiente hacia la región acinar central (zona 2 y 3) ^(6,18). Al aumentar la sobrecarga de hierro, este también se deposita en las células de Kupffer (nódulos sideróticos) y en el epitelio de los ductos biliares ⁽²¹⁾. Brunt señala que este patrón de depósito de hierro también puede estar presente en otras enfermedades hepáticas en ausencia de la mutación C282Y. Si el diagnóstico no es efectuado en forma precoz, el daño por el hierro se mantiene, apareciendo fibrosis y cirrosis y aumentando el riesgo de hepatocarcinoma ^(1, 4, 6).

Pese a que la CFH en pacientes sintomáticos es > 10.000 ug/g peso seco (normal < 1500 ug/g peso seco) y la sobrecarga de fierro por otras causas de daño hepático (EHNA, EHA, VHC) resulta en valores inferiores a este, existen estudios actuales que muestran pacientes con estudio de mutación genética con CFH $<$ de 3000 ug/g peso seco ^(16,25). Aunque un IFH $> 1,9$ umol/gr es consistente con el diagnóstico de HH homocigota ⁽²⁶⁾, Bacon ⁽²⁴⁾ señala en su estudio que un 15% de los pacientes con HH (homocigotos C282Y) tienen un IFH $< 1,9$ ⁽²⁴⁾. Por lo tanto, mientras un IFH $< 1,9$ no descarta una HH, un valor mayor a este determina un depósito significativo de fierro en pacientes con HH y en ciertas formas secundarias de sobrecarga de fierro (Tabla 1).

Actualmente, la necesidad de realizar una biopsia hepática a todos los pacientes con HH es controversial, pese a la información que da sobre los niveles de fierro, fibrosis y cirrosis ^(15,21). Esto dado, que un estudio de fierro y de mutación genética permiten el diagnóstico de HH y

la cantidad de fierro puede ser estimada por el número de flebotomías requerida para normalizar la ferritina (< 50 ng/ml) y saturación de transferrina ($< 50\%$), basado en que 500 cc de glóbulos rojos contienen 250 mg fierro ⁽⁶⁾. Bacon ⁽²⁴⁾ y Gudayer ⁽²⁷⁾ han demostrado que la combinación de la edad < 40 años, ferritina sérica < 1000 ng/ml, ausencia de hepatomegalia y enzimas hepáticas alteradas representan una combinación de factores que predice la ausencia de fibrosis en pacientes homocigotos (C282Y) con HH (Figura 1).

f) Pesquisa de la hemocromatosis:

El diagnóstico de HH esta basado fenotípicamente en la confirmación de depósitos de fierro aumentados (estudio fierro sérico y biopsia hepática) y genotípicamente por la presencia de sobrecarga de fierro familiar y mutaciones genéticas homocigotos (C282Y) o heterocigotos (C282Y/H63D) ^(1, 4, 6, 21). Existe controversia sobre el papel de la pesquisa de la HH, que método usar y que protocolo seguir (Figura 1). Diferentes poblaciones pue-

Tabla 1

Clasificación de los síndromes de sobrecarga de fierro

Hemocromatosis hereditaria

- Hemocromatosis hereditaria asociada al gen HFE (Homocigotos (C282Y) C282Y), heterocigotos (C282Y/H63D).
- Hemocromatosis hereditaria no asociada al gen HFE.
- Hemocromatosis juvenil.
- Hemocromatosis autosómica dominante.

Sobrecarga de fierro adquirido

- Anemias con sobrecarga de fierro (eritropoyesis inefectiva): Talasemia mayor, anemia sideroblástica, anemia aplásica, anemia hemolítica crónica.
- Enfermedad hepática: Enfermedad hepática alcohólica, hepatitis crónica virus hepatitis B y C, porfiria cutánea tarda, shunt porto cava.
- Sobrecarga de fierro parenteral y transfusional: Transfusión de glóbulos rojos, fierro endovenoso y hemodiálisis.
- Sobrecarga de fierro en la dieta.

Misceláneas: Sobrecarga de fierro neonatal, aceruloplasminemia, atransferrinemia.

Población estudiada

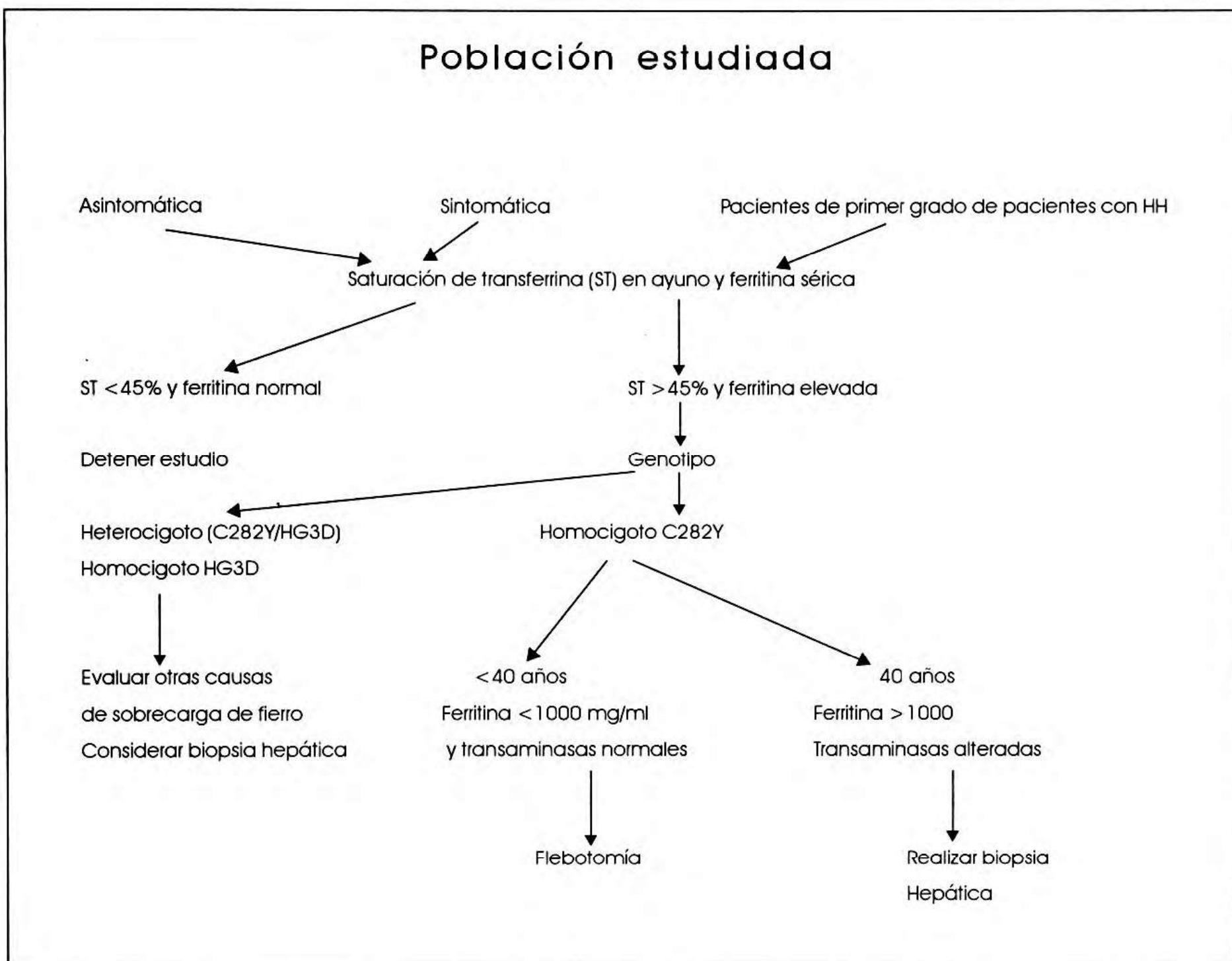


Figura 1. Pesquisa propuesta para el diagnóstico de hemocromatosis.

den ser evaluadas para descartar una HH (Tabla 3) y en cada una de ellas deber ser evaluado el costo/beneficio de realizar un estudio^(21, 24). Las estrategias de pesquisa deben estar dirigidas a la población de mayor riesgo tales como pacientes con historia familiar, compromiso de algún órgano o alteraciones de laboratorio o radiológicas que sugieran una sobrecarga de hierro. Adams⁽²⁸⁾ señala que la estrategia más costo-efectiva en la población general era la pesquisa fenotípica con confirmación genotípica en caso de existir marcadores

indirectos de sobrecarga de hierro. Dado que la HH es infrecuente que se presente antes de los 20 años, la pesquisa debe estar limitada a personas adultas⁽¹⁵⁾.

Una vez diagnosticado un paciente con HH, es necesario una pesquisa familiar (principalmente parientes de primer grado) para un diagnóstico precoz^(21, 24). Debe realizarse un estudio genético de las mutaciones C282Y y H63D. Si existe presencia de una mutación homocigota (C282Y) o heterocigota (C282Y/H63D) se debe solicitar un estudio de hierro sérico para definir

Tabla 2

Cuadro clínico de la hemocromatosis

- Generales	Debilidad y letárgica (60%).
- Hepáticos	Hepatomegalia, cirrosis (13-60%), hepatocarcinoma (5%).
- Cardiovascular	Arritmia (20-29%); insuficiencia cardíaca (15-35%).
- Endocrinológicos	Diabetes mellitus (10-30%); disfunción sexual (10-40%); hipotiroidismo (10%).
- Reumatológicos	Artralgias/ artritis (25-30%).
- Piel	Hiperpigmentación.
- Infecciones	Listeria, Yersinia.

estudio y tratamiento (biopsia hepática, flebotomía) (Figura 1) ^(6,16).

g) Tratamiento de la hemocromatosis:

El objetivo del tratamiento es depletar los depósitos de hierro ^(1,4,6). Esto debe ser realizado idealmente en las etapas precoces de la HH ya que la sobrevida disminuye en pacientes con cirrosis hepática y diabetes, la prevención de la cirrosis puede prevenir la aparición del carcinoma hepatocelular, pacientes con sobrecarga de hierro importante poseen una mayor morbilidad post-transplante hepático comparado con el transplante hepático por otras causas (riesgo dado por infecciones bacterianas y hongos) y la flebotomía resuelve o disminuye el tamaño de las varices, insuficiencia ventricular izquierda e hipogonadismo en hombres ^(1,4,21). Sin embargo, ciertos síntomas pueden aparecer o progresar como la artralgia (20-50% casos), fatiga (14%) e impotencia (14%) ⁽¹⁾.

Inicialmente se pueden realizar flebotomías (400 - 500 cc: 250 mg hierro) en forma semanal ^(1,15). En casos de HH avanzadas se necesitan 1,5 años para depletar los depósitos de hierro. El parámetro más apropiado para cuantificar los depósitos de hierro bajo tratamiento es la

Tabla 3

Poblaciones susceptibles de estudio de pesquisa para hemocromatosis.

Pacientes	sintomáticos
-	Manifestaciones hepáticas inexplicadas o una presumible causa de enfermedad hepática con uno o más de los marcadores de hierro sérico alterados.
-	Diabetes Mellitus tipo 2, sobre todo si existe hepatomegalia, enzimas hepáticas elevadas, enfermedad cardiovascular atípica, disfunción sexual precoz.
-	Artropatía atípica de inicio precoz, enfermedad cardiovascular y disfunción sexual.

Pacientes asintomáticos

- Grupo prioritario
- Pacientes de primer grado de caso de HH confirmado
- Personas con marcadores de hierro sérico alterados pesquisados durante exámenes de rutina
- Personas con elevación inexplicada de enzimas hepáticas, hepatomegalia asintomática o detección radiológica de un aumento de la atenuación hepática en la tomografía computada abdominal.

Población general

ferritina sérica ^(1,4,6). El tratamiento debe ser mantenido semanalmente hasta que la ferritina disminuya a <50 ng/ml ⁽²¹⁾. Debe evaluarse la hemoglobina semanalmente y la ferritina cada 1-2 meses. Dado que la absorción es determinada genéticamente, la flebotomía debe ser mantenida por toda la vida, generalmente 4-12 flebotomías por año, hasta alcanzar niveles de ferritina <50 ng/ml ⁽²¹⁾. En estos casos la ferritina debe ser controlada en forma anual.

En pacientes que se encuentran en tratamiento con flebotomía no es necesario realizar una dieta disminuida en hierro ⁽¹⁾. Kalwasser ⁽²⁹⁾ señala que el consumo de alimentos que inhiben la absorción de hierro (tanatos, fitatos, calcio,

fosfatos) podría disminuir el número de flebotomías necesarias en el período de mantención en un tercio.

El tratamiento con quelantes del hierro como la desferroxamina está restringido a pacientes en quienes la flebotomía no es posible, como es el caso de la insuficiencia cardíaca o anemia con sobrecarga hierro^(4,21). El quelante se une al hierro en sangre y tejido y lo elimina a través de la orina y la bilis^(4,21).

La desferroxamina posee una vida media corta, por lo tanto debe ser administrado en forma subcutánea y continua (12-24 hr/día, 5-7 día/semana)^(1,6). Dentro de sus efectos adversos existe un deterioro neurológico, oftalmológico y otológico⁽⁶⁾. Es un tratamiento más caro, menos efectivo y con mayor número efectos adversos.

Finalmente, el único tratamiento en etapas avanzadas es el trasplante hepático, con estudios que muestran una sobrevida menor que los trasplantes realizados por otras causas^(1,4,6).

g) Pronóstico de la hemocromatosis:

El pronóstico de los pacientes no tratados es malo y depende de la cantidad de hierro y la etapa en que se inicia el tratamiento^(4, 21). Las dos causas más frecuentes de muerte son las complicaciones de la cirrosis (incluyendo hepatocarcinoma) y la miocardiopatía^(1, 4, 6). El 82% pacientes no tratados fallecen a los 5 años comparado con un 7% en pacientes tratados⁽¹⁾.

Referencias

1. Adams P, Brissot P, Powell L. *EASL International consensus conference on haemochromatosis. J Hepatol* 2000; 33: 485-504.
2. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. *Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary haemochromatosis. N Engl J Med.* 1985; 313: 1256-62.
3. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, et al. *The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic haemochromatosis. Hepatology* 1997; 25: 162-6.
4. Powell L, Subramanian N, Yapp T. *Haemochromatosis in the new millennium. J Hepatol* 2000; 34: 48-62.
5. Feder J, Gnirke W, Thomas W, et al. *A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nature Genet.* 1996; 13: 399-408.
6. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, et al. *Molecular medicine and hemochromatosis: At the crossroads. Gastroenterology* 1999; 116: 193-207.
7. Lebron JA, Bennett MJ, Vaughn DE, et al. *Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. Cell.* 1998; 93: 111-23.
8. Andrews NC, Levy JE. *Iron is hot: An update on the pathophysiology of hemochromatosis. Blood* 1998; 92: 1845-51.
9. Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, et al. *Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the Hemochromatosis gene. N Engl J Med* 1999; 341: 725-32.
10. Wallace DF, Dooley JS, Walker AP. *A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic haemochromatosis in a C282Y heterozygote. Gastroenterol* 1999; 116: 1409-12.
11. Bastin JM, Jones M, O' Callaghan CA, et al. *Kupffer cell staining by an HFE-specific monoclonal antibody: Implications for hereditary haemochromatosis. Br J Haematol* 1998; 103: 931-41.
12. Gross C, Irlin A, Feder J, et al. *Cotrafficking of HFE, a nonclassical major histocompatibility complex class I protein, with the transferrin receptor implies a role in intracellular iron regulation. J. Biol Chem.* 1998; 273: 2068-74.
13. Zoller M, Pietrangelo A, Vogel W, et al. *Duodenal metal-transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary haemochromatosis. Lancet* 1999; 353: 2120-3.
14. Andrews NC. *Disorders of iron metabolism. N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.

15. Bacon B.
Hemochromatosis. Diagnosis and management. Gastroenterology 2001; 120: 718-25.
16. Houglum K, Ramm GA, Crawford DHG, et al.
Excess Iron induces hepatic transforming growth factor Beta 1 in genetic haemochromatosis: role of oxidative stress. Hepatology 1997; 27: 605-10.
17. Ramm GA, Halliday JW, Fletcher LM, et al.
Hepatic stellate cell activation in genetic haemochromatosis: lobular distribution, effect of increasing hepatic iron and response to phlebotomy. J Hepatol 1997; 26: 584-92.
18. Brunt E, Olynyk JK, Britton R, et al.
Histological evaluation of iron in liver biopsies: relationship to HFE mutations. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1788-93.
19. Mossey RT, Sondheimer J.
Listeriosis in patients with long-term hemodialysis and transfusional iron overload. Am J Med 1985.
20. Brandhagen DJ, Fairbanks V, Batts K, et al.
Update on hereditary Hemochromatosis and the HFE gene. Mayo Clinic Proc 1999; 74: 917-21.
21. Tavill A.
Diagnosis and management of hemochromatosis. Hepatology 2001; 5: 1321-8.
22. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, et al.
The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. Ann Intern Med 2000; 133: 329-37.
23. Ponichik J, Hurtado C, Castro S, et al.
Niveles elevados de ferritina y saturación de transferrina en casos de necrosis hepatocelular severa. Gastr Latinoam 1998; 3: 259.
24. Bacon B, Olynyk J, Brunt E, et al.
HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. Ann Intern Med 1999; 130: 953-62.
25. Adams PC, Chakrabarti S.
Genotypic/phenotypic correlations in genetic haemochromatosis: evolution of diagnostic criteria. Gastroenterol 1998; 114: 319-23.
26. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al.
Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary haemochromatosis: a multicenter study. Gastroenterol 1997; 113: 1270-77.
27. Gudayer D, Jacquelinet C, Moirand R, et al.
Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous haemochromatosis. Gastroenterol 1998; 115: 929-36.
28. Adams PC, Valberg LS.
Screening blood donors for hereditary haemochromatosis: Decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1593-1600.
29. Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, et al.
Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic haemochromatosis. Gut 1998; 43: 669-704.