

Enfermedades metabólicas

HEMOCROMATOSIS

ENF. DE WILSON pág. 193 DÉFICIT DE α -1-ANTITRIPSINA pág. 206 PORFIRIAS pág. 210

ALBERTO PARDO
Y ENRIQUE QUINTERO
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de
Canarias. La Laguna. Santa Cruz
de Tenerife. España.

Puntos clave

- La gran mayoría de pacientes con hemocromatosis hereditaria son homocigotos para la mutación C282Y del gen HFE.

- Es fundamental conseguir el diagnóstico temprano de la hemocromatosis hereditaria, dado que su expresión clínica puede prevenirse mediante un tratamiento adecuado.

- En la actualidad, los homocigotos para C282Y que presentan indicios de sobrecarga férrica pueden considerarse diagnosticados de hemocromatosis hereditaria.

- La detección de un caso obliga a estudiar a los familiares de primer grado.

- El tratamiento con sangrías terapéuticas debe mantenerse hasta conseguir la depleción de hierro.

Hemocromatosis

El término hemocromatosis hereditaria (HH) incluye una serie de trastornos genéticos caracterizados por la absorción intestinal aumentada del hierro ingerido con la dieta, el depósito multiorgánico de hierro y las manifestaciones clínicas de la enfermedad (cirrosis hepática, diabetes, miocardiopatía, artropatía e hiperpigmentación cutánea). La mayoría de casos se presenta en homocigotos para la mutación C282Y del gen *HFE* (*HFE1*)¹. Otras mutaciones de *HFE* (*H63D*, *S65C*, *I105T*, etc.) tienen escasa trascendencia clínica²⁻⁷. Los dobles heterocigotos (*C282Y/H63D*) pueden presentar expresión clínica relevante. Otras formas poco frecuentes de HH se describen en la tabla 1. El diagnóstico de HH exige la expresión fenotípica de la enfermedad.

Patogenia de la hemocromatosis hereditaria (*HFE1*)

En la HH se produce un aumento desproporcionado de la absorción intestinal de hierro con respecto a las necesidades del organismo (fig. 1). En el proceso normal de absorción intestinal de hierro, éste se reduce de su forma férrica a la ferrosa por la ferrorreductasa DctyB y seguidamente es transportado a través de la membrana apical del enterocito por una proteína transportadora de cationes divalentes denominada DMT-1^{8,9}. Despues será exportado a la circulación, donde se une a la transferrina, desde la membrana basolateral, por otro transportador de hierro (ferroportina 1)¹⁰. El nivel de expresión en el enterocito de DMT-1 y ferroportina 1 determinará, en último término, el grado de absorción del hierro intestinal.

Las células de las criptas duodenales son sensibles al estado de los depósitos corporales de hierro y modulan el grado de absorción intes-

tinal, dado que su concentración intracelular de hierro determina la futura expresión de las proteínas transportadoras una vez se hayan diferenciado en enterocitos maduros. Esta modulación se produce a nivel postranscripcional a través de las proteínas IRP-1 e IRP-2 (*Iron Regulatory Proteins*), que se unen a regiones específicas situadas en el ARNm de DMT-1 y ferroportina denominadas IRE (*Iron Responsive Element*)¹¹. Por otra parte, en la superficie

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades con sobrecarga de hierro

Hemocromatosis hereditaria

Asociada a mutaciones de *HFE* (*HFE1*)
Hemocromatosis juvenil (*HFE2*)
Asociada a mutaciones del receptor de la transferrina (*HFE3*)
Asociada a mutaciones de ferroportina (*HFE4*)

Sobrecargas de hierro secundarias

Enfermedades hematológicas
Anemias hemolíticas y sideroblásticas
Talasemias
Sobrecarga parenteral
Transfusiones
Hemodiálisis
Hierro parenteral
Hepatopatías
Hepatitis virales
Hepatopatía alcohólica
Esteatohepatitis no alcohólica
Porfiria cutánea tarda

Otras

Hemocromatosis africana
Hemocromatosis neonatal
Aceruloplasmidemia
Atransferrinemia congénita

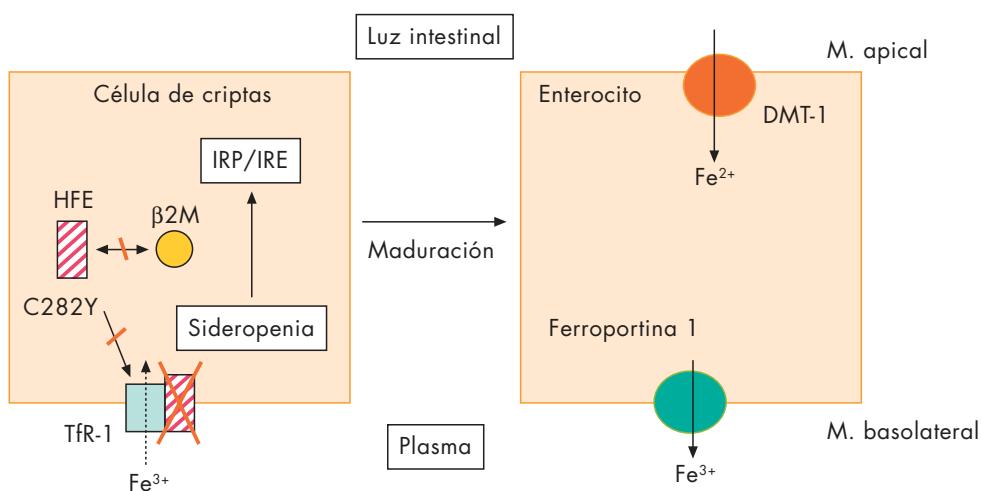


Figura 1. La mutación C282Y impide la unión de HFE con β -2-microglobulina (β 2M) y, por tanto, su transporte hasta la membrana basolateral de las células de las criptas y su unión al receptor de la transferrina (TfR). En esta situación disminuye la entrada de hierro en el interior de la célula de la cripta. Esta sideropenia intracelular conduce, mediante el sistema IRP/IRE (Iron Regulatory Proteins/Iron Responsive Element), a un aumento de la expresión de los transportadores de hierro DMT-1 y ferroportina 1 en el transcurso de la maduración de la célula críptica a enterocito, por lo que en éste último se producirá un aumento de la absorción de hierro desde la luz intestinal.

basolateral de las células de las criptas se expresan el receptor de la transferrina 1 (TfR-1), que capta la transferrina circulante, y la HFE, una proteína de la familia de moléculas de clase I del CMH, que tras unirse a la β -2-microglobulina (β 2M) es transportada a la superficie basolateral formando un complejo con TfR-1¹²⁻¹⁴. La asociación de HFE a TfR-1 se traduce en un incremento en la captación celular de hierro dependiente de TfR-1¹⁵. La mutación C282Y impide la unión de HFE a β 2M y, por tanto, su transporte hasta la superficie celular y su interacción con TfR¹⁶. Como consecuencia, se produce una pérdida de función de HFE, seguida de una disminución de la concentración intracelular de hierro en las células crípticas y, por consiguiente, de un aumento de la absorción de hierro por parte de los enterocitos maduros dependiente de un aumento de la expresión de DMT-1 y ferroportina 1¹⁷⁻¹⁹. Por otra parte, recientemente se ha descrito una nueva molécula (hepcidina) con una función inhibitoria de la absorción intestinal de hierro. En situaciones de sobrecarga férrica se produce un aumento de su expresión con la consiguiente disminución de la absorción intestinal de hierro. Sin embargo, a pesar del exceso de hierro corporal, en la HH no se produce este fenómeno, lo que sugiere que la HFE desempeña un papel importante en la regulación de la expresión de la hepcidina²⁰.

En último término, la saturación del contenido corporal de hierro conduce a su depósito

progresivo en diversos órganos. La afectación tisular originada por la sobrecarga de hierro está mediada por la producción de radicales libres que, al generar estrés oxidativo y peroxidación lipídica, conducen a la aparición de alteraciones en la función mitocondrial, fragilidad lisosomal, activación de la fibrogénesis y afectación del ADN celular²¹.

Prevalencia de la mutación C282Y

Desde el estudio original de Feder et al se ha confirmado que la gran mayoría (80-95%) de los pacientes de HH son homocigotos para C282Y^{1,22}. Aunque a partir de estudios realizados en Italia se ha afirmado que en el sur de Europa esta proporción sería sustancialmente inferior, los estudios llevados a cabo en España siguiendo métodos de selección estrictos deparan una situación similar a la del resto de Europa, con una cifra de pacientes homocigotos para C282Y de entre el 80 y el 90%^{23,24}. En el ámbito poblacional, la mutación C282Y se distribuye casi exclusivamente en poblaciones de origen europeo y está prácticamente ausente en otros grupos étnicos²⁵. Se ha considerado que la HH podría ser la enfermedad genética más frecuente en poblaciones de origen europeo, ya que hasta 1 de cada 200 a 400 individuos son homocigotos para C282Y y, por tanto, genéticamente predisponentes a presentar la enfermedad.

Lectura rápida



El término hemocromatosis hereditaria incluye una serie de trastornos genéticos caracterizados por el depósito tisular de hierro. El 80-90% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria son homocigotos para la mutación C282Y del gen HFE, mientras que un pequeño número adicional son dobles heterocigotos para las mutaciones C282Y y H63D.

Se han descrito otras formas de hemocromatosis hereditaria asociadas a mutaciones del receptor de la transferrina y de la ferroportina, pero son cuantitativamente menos relevantes.

El proceso central en la patogenia de la hemocromatosis hereditaria es un aumento desproporcionado de la absorción intestinal de hierro con respecto a las necesidades del organismo.

En condiciones fisiológicas, la asociación de HFE a TfR-1 se traduce en un incremento en la captación celular de hierro dependiente de TfR-1 por parte de las células de las criptas intestinales. La mutación C282Y produce un déficit funcional de HFE que conduce a una disminución del hierro intracelular en las células de las criptas.



Lectura rápida



La sideropenia de las células de las criptas conduce, durante su maduración a enterocito, a una mayor expresión de las proteínas de transporte de hierro (DMT-1 y ferroportina 1) y, por tanto, a una mayor absorción intestinal de hierro.

La saturación del contenido corporal de hierro tiene como consecuencia su depósito progresivo en diversos órganos. La afectación tisular originada por la sobrecarga de hierro está mediada por la producción de radicales libres que generan estrés oxidativo y peroxidación lipídica.

La mutación C282Y se distribuye de forma casi exclusiva en poblaciones de origen europeo y está prácticamente ausente en otros grupos étnicos.

Aunque las posibles manifestaciones clínicas de la hemocromatosis hereditaria son muy variables, es cada vez más frecuente el diagnóstico en una fase precoz, de forma que en la actualidad la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos.

El consumo de alcohol y la presencia concomitante de otras hepatopatías pueden empeorar el curso evolutivo de la hemocromatosis hereditaria.



Clínica

La afectación orgánica en la HH se deriva del depósito de hierro en diversos órganos (fundamentalmente hígado, páncreas, corazón, articulaciones, hipófisis y piel) expresada en una larga lista de posibles signos y síntomas (tabla 2). No obstante, es cada vez más frecuente el diagnóstico en una fase precoz, de forma que en la actualidad la mayoría de los pacientes se encuentra asintomática²⁶. Desde un punto de vista clínico, en la HH pueden distinguirse las siguientes situaciones: *a)* predisposición genética (homocigotos para C282Y) sin ninguna expresión fenotípica; *b)* sobrecarga férrica leve (2-5 g) y sin síntomas; *c)* sobrecarga férrica con síntomas incipientes, como astenia o artralgias, y *d)* afectación orgánica irreversible, especialmente cirrosis. Al producirse el depósito de hierro de forma progresiva, la gravedad clínica aumenta con la edad, y es rara la presencia de cirrosis antes de los 40 años. Además, el cuadro suele ser más leve en mujeres, en parte por las pérdidas fisiológicas de hierro. Entre los factores ambientales que pueden agravar el curso de la enfermedad deben destacarse el consumo de alcohol²⁷ y la presencia de otras hepatopatías concomitantes, como la hepatitis crónica viral o la esteatohepatitis no

Tabla 2. Principales manifestaciones clínicas de la hemocromatosis

Cutáneas

Hiperpigmentación

Hepáticas

Hepatomegalia

Cirrosis

Endocrinológicas

Disfunción eréctil

Amenorrea

Infertilidad

Atrofia testicular

Diabetes

Articulares

Artralgias

Seudogota

Cardiológicas

Miocardiopatía

Arritmias

Otras

Dolor abdominal

Astenia

Susceptibilidad a infecciones

alcohólica²⁸⁻³⁰. En ausencia de cirrosis, diabetes y miocardiopatía, los pacientes con HH no presentan diferencias de supervivencia respecto a la población general³¹.

Diagnóstico

La sospecha de HH puede plantearse en diferentes situaciones (tabla 3). Obviamente, deberán descartarse otras posibles causas de sobrecarga de hierro, como enfermedades hematológicas, sobrecarga parenteral de hierro y otras hepatopatías. La elevación del índice de saturación de la transferrina (IST) se produce muy tempranamente. Un punto de corte del 45% tiene una sensibilidad cercana al 100% y es el valor que se recomienda utilizar en la actualidad^{32,33}. La elevación de los valores de ferritina plasmática es un dato menos específico que el IST. No obstante, refleja de forma indirecta el grado de sobrecarga de hierro corporal y permite evaluar la necesidad de realizar una biopsia hepática, así como la indicación y el control del tratamiento con sangrías. En la actualidad se acepta que los pacientes homocigotos para C282Y con indicios de sobrecarga de hierro pueden considerarse diagnosticados de HH³³ (fig. 2). La indicación de biopsia hepática y cuantificación del índice de hierro hepático con fines diagnósticos se limita a pacientes no homocigotos para C282Y³⁴⁻³⁵. En pacientes homocigotos para esta mutación la biopsia hepática tiene únicamente un valor pronóstico³⁶. Debe subrayarse que una proporción considerable de homocigotos para C282Y no desarrolla nunca manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo que el diagnóstico de HH sólo puede establecerse cuando existe expresión fenotípica^{33,37-39}.

Tabla 3. Principales situaciones de sospecha de hemocromatosis hereditaria

Pacientes sintomáticos

Cirrosis hepática

Diabetes mellitus

Miocardiopatía

Artropatía atípica

Hipogonadismo

Astenia crónica

Pacientes asintomáticos

Hipertransaminasemia

Elevación del IST ± hiperferritinemia

Familiares de un caso índice

IST: índice de saturación de la transferrina.

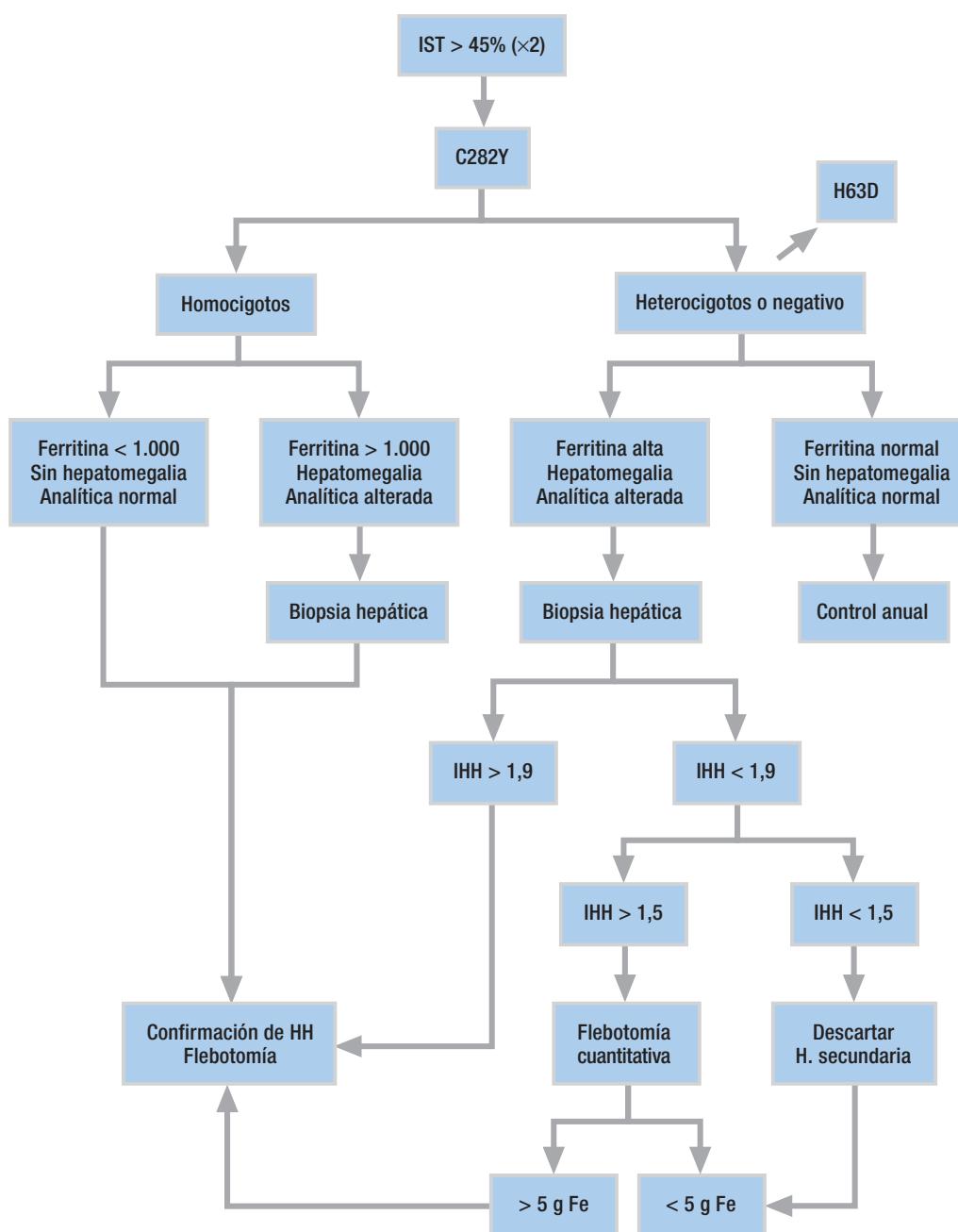


Figura 2. La estrategia recomendada en el diagnóstico individual de la hemocromatosis hereditaria se basa en establecer la sospecha inicial a partir de la elevación del índice de saturación de la transferrina (IST) por encima del 45% en 2 determinaciones en ayunas. Seguidamente, debe evaluarse la presencia de la mutación C282Y. En los homocigotos, el diagnóstico se considera establecido y la biopsia hepática sólo puede aconsejarse –y únicamente con valor pronóstico– en los casos con ferritina > 1.000 o alteración de la analítica hepática. En los pacientes no homocigotos deberemos seguir el cauce tradicional y realizar biopsia hepática para determinar el IHH. Un IHH superior a 1,9 se ha considerado el valor para establecer el diagnóstico. Con un IHH entre 1,5 y 1,9 podemos recurrir a la flebotomía cuantitativa (cada unidad de sangre extraída implica eliminar 250 mg de hierro), y se considera que es muy sugestivo de hemocromatosis hereditaria que se precise extraer más de 5 g de hierro para conseguir la normalización de la ferritina. Una situación especial la constituyen los pacientes heterocigotos para C282Y; en ellos debe evaluarse la mutación H63D, dado que la situación de doble heterocigosis es un genotipo potencialmente responsable de la enfermedad. Sin embargo, su prevalencia es muy baja y, por tanto, deberemos descartar convenientemente la presencia de otras situaciones que cursan con sobrecarga de hierro.

Lectura rápida



Si el tratamiento se instaura antes de la aparición de cirrosis, diabetes o miocardiopatía, los pacientes con hemocromatosis hereditaria no presentan diferencias de supervivencia respecto a la población general.

La elevación del índice de saturación de transferrina por encima del 45% se produce muy tempranamente y tiene una sensibilidad cercana al 100%, por lo que constituye la mejor herramienta para la sospecha inicial de hemocromatosis hereditaria.

La elevación de la ferritina plasmática es un dato mucho menos específico que el índice de saturación de la transferrina para la sospecha de hemocromatosis hereditaria. No obstante, refleja de forma indirecta el grado de sobrecarga de hierro corporal y permite controlar el efecto del tratamiento.

En la actualidad se acepta que los pacientes homocigotos para C282Y con indicios de sobrecarga de hierro pueden considerarse diagnosticados de hemocromatosis hereditaria. En el resto de casos, la confirmación del diagnóstico requiere biopsia hepática y cuantificación del hierro en tejido hepático.



Lectura rápida

Los familiares de un caso índice deben ser genotipificados para la detección de las mutaciones de HFE y deberá evaluarse la posible expresión fenotípica mediante el índice de saturación de la transferrina y ferritina. En ausencia de expresión fenotípica deben considerarse únicamente como genéticamente predispuestos, no como enfermos.

La desproporción entre las elevadas frecuencias poblacionales de las mutaciones de HFE y la escasa prevalencia de hemocromatosis hereditaria clínicamente relevante, así como las posibles implicaciones éticas y sociales derivadas del diagnóstico de hemocromatosis hereditaria en personas asintomáticas, han hecho que no se haya generalizado el cribado de hemocromatosis hereditaria en la población general.

Las sangrías terapéuticas, hasta conseguir un valor de ferritina plasmática inferior a 50 ng/ml, son el tratamiento de elección para la hemocromatosis hereditaria. Este tratamiento es capaz de prevenir la aparición de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad.

Estudio familiar y cribado poblacional

Los familiares de un caso índice que sean a su vez homocigotos para C282Y deben considerarse genéticamente predispuestos, no enfermos³³. En ellos deberá evaluarse la posible expresión fenotípica mediante IST y ferritina, y actuar en consecuencia según el proceso diagnóstico descrito. En el caso de los niños, se puede esperar a que alcancen la pubertad o adolescencia para realizar el cribado, y una estrategia alternativa consiste en evaluar el genotipo del cónyuge del caso índice, ya que puede permitir obviar el estudio de los hijos en caso de no ser portador de ninguna de las mutaciones de HFE⁴⁰. Aunque la HH reúne *a priori* las características adecuadas para realizar el cribado de la población general (problema frecuente, período presintomático prolongado, diagnóstico asequible y tratamiento eficaz que modifica el curso natural) no se ha llevado a la práctica de forma sistemática⁴¹. Esto se debe, fundamentalmente, a la escasa penetrancia de las mutaciones HFE y a las posibles implicaciones éticas y sociales derivadas del diagnóstico de HH en personas asintomáticas^{37-39,42}.

Tratamiento

La práctica de sangrías terapéuticas es el tratamiento de elección para la HH, ya que se eliminan 200-250 mg de hierro en cada flebotomía. La presencia de sobrecarga férrica constituye la indicación del tratamiento, independientemente de la clínica, y deben practicarse sangrías, con periodicidad quincenal o semanal, hasta que los valores de ferritina plasmática desciendan por debajo de 50 ng/ml³³. Posteriormente, deben realizarse flebotomías de mantenimiento cada 3 o 6 meses. Este tratamiento puede prevenir la aparición de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad y es muy efectivo en eliminar la astenia y la hiperpigmentación cutánea, así como en normalizar la hipertransaminasemia, mientras que el efecto es menor sobre la artropatía, diabetes y miocardiopatía. En la cirrosis ejerce un efecto beneficioso sobre la hipertensión portal, pero no impide la aparición de hepatocarcinoma. Hasta la actualidad, los quelantes de hierro, como la desferrioxamina, se han utilizado sólo ocasionalmente, cuando existen contraindicaciones absolutas para la práctica de flebotomías, ya que no existía ningún argumento de eficacia, seguridad o economía que justificara su uso⁴³. Sin embargo, en los últimos años se

están investigando nuevos agentes quelantes, eficaces administrados por vía oral, alguno de los cuales ya se está utilizando en la práctica clínica (como la deferiprona en la betatalasemia). Es posible que, en el futuro, alguno de estos nuevos agentes, si se confirma su eficacia y se disipen algunas dudas acerca de su seguridad, que pueden limitar su aplicabilidad (como hepatotoxicidad por deferiprona), puedan incorporarse al material terapéutico de la HH y considerarse un tratamiento alternativo o adyuvante a las sangrías⁴⁴.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

Epidemiología

1. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207.
2. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynik JK. A population based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002;122:646-51.
3. Barton JC, Sawada-Hirai R, Rothenberg BE, Acton RT. Two novel missense mutations of the HFE gene (I105T and G93R) and identification of the S65C mutation in Alabama. *Blood Cells Mol Dis* 1999;25:147-55.
4. Piperno A, Arosio C, Fossati L, Viganò M, Trombini P, Vergani A, et al. Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated Italian patients with hemochromatosis. *Gastroenterology* 2000;119:441-5.
5. Roetto A, Totaro A, Cazzola M, Ciciliano M, Bosio S, D'Ascola G, et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999;64:1388-93.
6. Roetto A, Totaro A, Piperno A, Piga A, Longo F, Garozzo G, et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood* 2001;97:2555-60.
7. Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, et al. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest* 2001;108:619-23.
8. Mc Kie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-9.
9. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Baron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-iron transporter. *Nature* 1997;388:482-8.
10. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG-1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000;5:299-309.
11. Schumann K, Moret R, Kunzle H, Kuhn LC. Iron regulatory protein as an endogenous sensor of iron in rat mucosa. Possible implications for the regulation of iron absorption. *Eur J Biochem* 1999;260:362-73.
12. Parkkila S, Waheed A, Britton RS, Feder JN, Tsuchihashi Z, Schatzman RC, et al. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2534-9.
13. Waheed A, Parkkila S, Saarnio J, Fleming RE, Zhou X, Tomatsu S, et al. Association of HFE protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1579-84.
14. Lebron JA, Bennett MJ, Vaughn DE, Chirino AJ, Snow PM, Mintier GA, et al. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell* 1998;93:111-23.

15. Waheed A, Grubb JH, Zhou XY, Tomatsu S, Fleming R, Costaldi ME, et al. Regulation of transferring-mediated iron uptake by HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3117-22.
16. Feder J, Tsuchihashi Z, Irrink A, Lee VK, Mapa FA, Morikang E, et al. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta-2-microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem* 1997; 272:14025-8.
17. Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangelo A, Montosi G, et al. Duodenal metal-transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary hemochromatosis. *Lancet* 1999;353:2120-33.
18. Trinder D, Olynyk JK, Sly WS, Morgan EH. Iron uptake from plasma transferring by the duodenum is impaired in the HFE knockout mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;282:5622-6.
19. Fleming RE, Migas MC, Zhou X, Jiang J, Britton RS, Brunt EM, et al. Mechanism of increased iron absorption in murine model of hereditary hemochromatosis: increased duodenal expression of the iron transporter DMT-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3143-8.
20. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Lancet* 2003; 361:669-73.
21. Eaton JW, Qian M. Molecular basis of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med* 2002;32:833-40.
22. Feder JN, Gahrke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basara A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-409.
23. Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A, Arosio C, Lupica L, Montosi G, et al. Heterogeneity of hemochromatosis in Italy. *Gastroenterology* 1998;114:996-1002.
24. Sanchez M, Bruguera M, Bosch J, Rodés J, Ballesta F, Oliva R. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp HFE gene mutation in Spanish patients with hereditary hemochromatosis and in controls. *J Hepatol* 1998;29: 725-8.
25. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJ. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test* 2000;4:183-98.
26. Bacon BR, Sadiq S. Hereditary hemochromatosis: diagnosis in the 1990's. *Am J Gastroenterol* 1997;92:784-9.
27. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DHG. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.
28. Piperno A, Vergani A, Malosio I, Parma L, Fossati L, Ricci A, et al. Hepatic iron overload in Patients with chronic viral hepatitis: role of HFE gene mutations. *Hepatology* 1998;28:1105-9.
29. Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002;36:687-91.
30. George DK, Goldwurm S, Macdonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114: 311-8.
31. Niederau C, Fischer R, Puschel A, Stremmel W, Häusinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
32. McLaren CE, McLachlan GJ, Halliday JW, et al. Distribution of transferrin saturation in an Australian population: relevance to the early diagnosis of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;114:543-9.
33. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
34. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997;113:1270-7.
35. Coder SJ, Bronner MP, Press RD, et al. End-stage liver disease without hemochromatosis associated with elevated hepatic iron index. *J Hepatol* 1998;29:257-62.
36. Guyader D, Jacquelin C, Moirand R, Turlin B, Mandler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
37. Asberg A, Hveem K, Thorstensen K, et al. Screening for hemochromatosis: high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108-15.
38. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-24.
39. Beutler E, Felitti VJ, Kozlak JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359:211-8.
40. Adams PC. Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin Genet* 1998;53:176-8.
41. McCullen MA, Crawford DHG, Hickman PE. Screening for hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 2002;315: 169-86.
42. Power TE, Adams PC. Psychosocial impact of C282Y mutation testing for hemochromatosis. *Genet Test* 2001; 5:107-10.
43. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. *Hemochromatosis Management Working Group. Ann Intern Med* 1998;129:932-9.
44. Tam TF, Leung-Toung R, Li W, Wang Y, Karimian K, Spino M. Iron chelator research: past, present and future. *Curr Med Chem* 2003;10:983-95.

Bibliografía recomendada

Harrison SA, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J Hepatol* 2003;38:S14-S23.

Revisión reciente en la que se abordan de forma sucinta los principales aspectos de la patogenia, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la hemocromatosis. Dedica una atención algo más detallada a las nuevas aportaciones en la comprensión de su fisiopatología.

Beutler E, Felitti VJ, Kozlak JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.

Amplio estudio epidemiológico en el que se analiza la posible expresión clínica y analítica de la HH en individuos portadores de alguna de las mutaciones principales del gen HFE y la compara con individuos control. La penetrancia clínica de la hemocromatosis obtenida en este estudio resulta muy inferior a lo que se había estimado previamente y constituye un importante argumento en contra del cribado poblacional.

Philpott CC. Molecular aspects of iron absorption: insights into the role of HFE in hemochromatosis. *Hepatology* 2002;35:993-1001.

Revisión reciente centrada en los aspectos moleculares de la absorción intestinal del hierro y en el papel que puede desempeñar la proteína HFE en este proceso.

Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.

Documento de consenso elaborado por un grupo de expertos en el seno de la conferencia celebrada en Sorrento en 1999 por la EASL. Sigue siendo una referencia de gran interés, ya que proporciona guías claras y específicas para el diagnóstico y el tratamiento de la hemocromatosis.