

## REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

### ***Hemocromatosis Hereditaria: Reporte de caso clínico y revisión de la literatura***

Ricardo Prochazka\*, Martín Tagle \*\*

#### RESUMEN

La hemocromatosis es una condición hereditaria que ocasiona sobrecarga progresiva de hierro como resultado de mutaciones en proteínas que regulan su absorción en el intestino. Es una enfermedad sistémica con manifestaciones variadas incluyendo cirrosis hepática, diabetes mellitus, cardiomiopatía, artropatía, y una proporción de pacientes asintomáticos. Cuando se diagnostica y se instaura tratamiento con flebotomías antes del desarrollo de daño de órganos el pronóstico es muy bueno, con una supervivencia normal, y libre de manifestaciones. La condición es común en poblaciones europeas. Reportamos un paciente peruano de ascendencia europea, asintomático, con elevación de aminotransferasas y con elevación de marcadores de hierro en quien mediante estudio genético se confirmó el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria.

Palabras clave: hemocromatosis, aminotransferasas, hierro

#### SUMMARY

Hemochromatosis is a hereditary condition, producing progressive iron overload as a result of the mutation in proteins that regulate intestinal iron absorption. It is a systemic disease with several manifestations including cirrhosis, diabetes mellitus, cardiomyopathy, joint disease and a proportion of asymptomatic patients. When it is diagnosed and treatment with phlebotomies is initiated before any organ damage is developed, the prognosis is very good, with normal survival free of manifestations. This condition is common in European populations. We report the case of a Peruvian patient of European ancestry who is asymptomatic, but has high levels of aminotransferases and elevated iron markers. Genetic testing confirmed the patient's diagnosis of hereditary hemochromatosis.

Key words: hemochromatosis, aminotransferases, iron

\* Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

\*\* Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Médico gastroenterólogo de la Clínica Angloamericana. Lima, Perú.

## INTRODUCCIÓN

**L**a hemocromatosis hereditaria produce sobrecarga de hierro como resultado de mutaciones que aumentan su absorción en el intestino. El hierro se deposita produciendo manifestaciones progresivas en el hígado, varios órganos endocrinos (incluyendo páncreas, hipófisis, tiroides, y paratiroides), articulaciones, el miocardio y la piel.<sup>1</sup> La enfermedad, que tiene el potencial de producir daño orgánico severo con expectativa de vida reducida, es frecuente en la población europea y poco común en la población latinoamericana. Reportamos un caso de hemocromatosis diagnosticado en nuestro medio y revisamos la patogenia, la clínica, y el manejo de esta interesante condición.

## CASO CLÍNICO

Se presenta un varón asintomático de 44 años, peruano, hijo de padres europeos, a quien en un examen médico rutinario se le encuentra elevación de aminotransferasas y aumento de la ecogenicidad hepática, sin lesiones focales ni dilatación de vías biliares. El paciente bebe esporádicamente alcohol en cantidad moderada. No tiene antecedente de cirugías, transfusiones, tatuajes, ni conducta sexual de riesgo. No usa medicamentos, productos de medicina alternativa, tabaco, ni drogas ilícitas. Sus padres, esposa, e hija están vivos y sanos. Su examen revela buen estado nutricional con índice de masa corporal (IMC) en 24 kg/m<sup>2</sup>, sin estigmas de hepatopatía, sin edema o adenopatías, y sin anomalías de los sistemas y aparatos. Los exámenes auxiliares sólo encontraron elevación leve de ALT, AST, y bilirrubina indirecta (Tabla 1).

Tabla 1

Hemoglobina	14.9 g/dl
Hematocrito	44%
Plaquetas	203,000 /mm <sup>3</sup>
Hemograma	7,800 / mm <sup>3</sup>
Bastonados	1%
Segmentados	58%
Eosinófilos	1%
Basófilos	1%
Monocitos	8%
Linfocitos	31%
Tiempo de protrombina	14 segundos
Glucosa	96 mg/dl
Creatinina	1.1mg/dl
ALT	113 UI/L
AST	54 UI/L
Albúmina	4.82 g/dl
Globulinas	2.41 g/dl
Bilirrubina total	1.47 mg/dl
Bilirrubina directa	0.32 mg/dl
Bilirrubina indirecta	1.15 mg/dl
Fosfatasa alcalina	32 UI/L
GGTP	11.4 UI/L
Colesterol total	166 mg/dl
Colesterol HDL	49 mg/dl
Colesterol LDL	95 mg/dl
Triglicéridos	111 mg/dl

Exámenes adicionales mostraron únicamente elevación de la ferritina y la saturación de transferrina (tabla 2). Se realizó un estudio genético para hemocromatosis encontrando al paciente homocigote para la mutación C282Y, confirmando el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria.

Tabla 2

HBsAg	Negativo
Anti core total	Negativo
Anti HVC	Negativo
Anticuerpos anti músculo liso	Negativo
Anticuerpos antinucleares	Negativo
Saturación de transferrina	124%
Ferritina	2440 ng/ml
Estudio genético para hemocromatosis	Homocigote para la mutación C282Y

La biopsia hepática mostró abundante depósito de hierro en los hepatocitos (4+), evidente en la tinción Hematoxilina-Eosina y con Azul de Prusia, acompañado de esteatosis, sin inflamación ni fibrosis (Figuras 1 y 2).

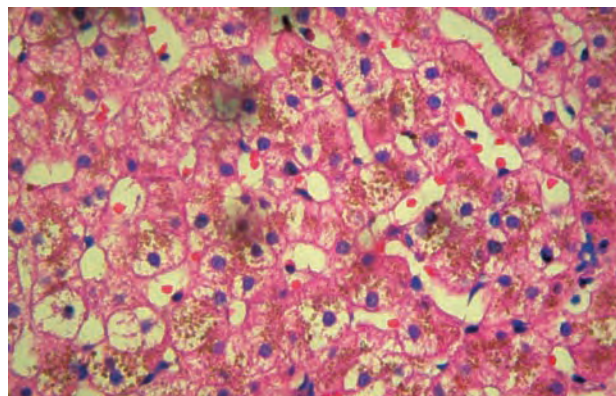


Figura 1. Biopsia hepática. Tinción: Hematoxilina-Eosina. Aumento: 100x. Tejido hepático con arquitectura conservada, con esteatosis, y sin infiltrado inflamatorio ni fibrosis. Se observa en los hepatocitos un material granular de color pardo que corresponde a depósito intracelular de hierro.

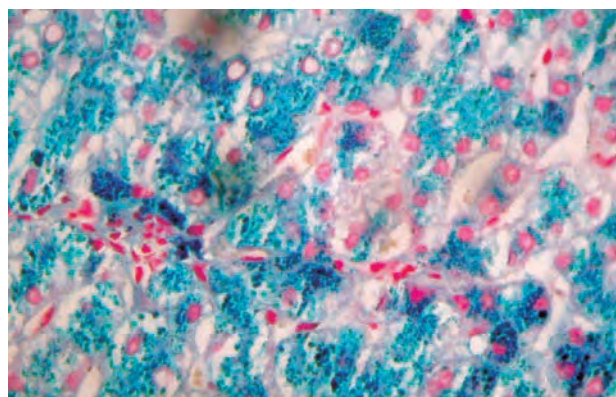


Figura 2. Biopsia hepática. Tinción: Azul de Prusia. Aumento: 400x. La tinción con Azul de Prusia revela depósito abundante de material granular fino que corresponde a hierro en el interior de los hepatocitos. No se observa infiltración por células inflamatorias ni fibrosis. La arquitectura del tejido hepático es normal.

Se inició terapia con flebotomías extrayéndose 1 unidad de sangre dos veces por semana. Luego de 40 flebotomías su ferritina bajó a 39 ng/ml, la saturación de transferrina a 18% y mantiene hemoglobina en 12 g/dl. Al haber iniciado terapia antes de desarrollar manifestaciones, su pronóstico es bueno con una expectativa de vida normal. La esposa del paciente fue negativa para mutaciones HFE, por lo que el riesgo para su hija es nulo.

## DISCUSIÓN

La elevación asintomática de aminotransferasas es común en la práctica clínica. El nivel y la predominancia de ALT o AST pueden orientar en el diagnóstico (Tablas 3 y 4).<sup>2</sup> La mayoría de casos corresponden a esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática alcohólica, y hepatitis viral crónica.<sup>3</sup> En este caso, el IMC normal, la glicemia y el perfil lipídico normales, y el bajo consumo de alcohol alejan las primeras posibilidades. Se descartó hepatitis viral y autoinmune. Se midió la saturación de transferrina y la ferritina sérica con resultados marcadamente elevados, y se confirmó el diagnóstico con el hallazgo del estado homocigote para la mutación más común causante de hemocromatosis hereditaria. Este es el primer caso descrito con documentación por estudio genético en nuestro medio.

**Tabla 3. Etiología de la elevación leve de AST o ALT: menos de 5 veces el valor normal.**

### Hepáticas: predominancia de ALT

Hepatitis C crónica  
 Hepatitis B crónica  
 Hepatitis viral aguda (A-E, EBV, CMV)  
 Esteatosis/esteatohepatitis  
 Hemocromatosis  
 Medicamentos/ toxinas  
 Hepatitis autoinmune  
 Deficiencia de alfa 1 antitripsina  
 Enfermedad de Wilson  
 Enfermedad celíaca

### Hepáticas: predominancia de AST

Injuria hepática por alcohol  
 Esteatosis/esteatohepatitis  
 Cirrosis

### No hepáticas

Hemólisis  
 Miopatías  
 Enfermedad tiroidea  
 Ejercicio extenuante  
 Macro AST

**Tabla 4. Etiología de la elevación severa de AST o ALT: más de 15 veces el valor normal.**

Hepatitis viral aguda (A-E, herpes)  
 Medicamentos / toxinas  
 Hepatitis isquémica  
 Hepatitis autoinmune  
 Enfermedad de Wilson  
 Obstrucción aguda de la vía biliar  
 Síndrome de Budd-Chiari agudo  
 Ligadura de la arteria hepática

Traducido de: AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests, Gastroenterology 2002;123:1367-13842.

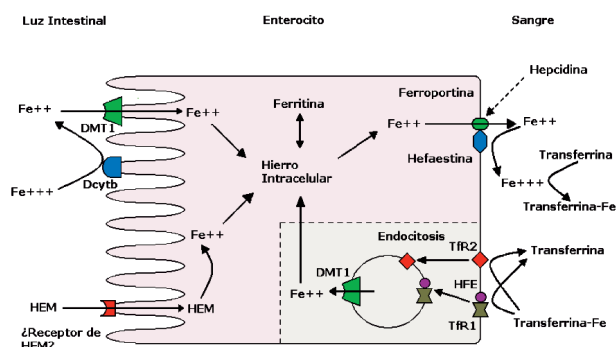
## Absorción normal de hierro

La mayor parte del hierro se encuentra en los eritrocitos. Cuando éstos son destruidos el hierro pasa a los macrófagos del sistema retículo endotelial (RES) desde donde es entregado a la transferrina plasmática para ser captado nuevamente por los precursores eritrocitarios. Paralelamente el hepatocito capta hierro del plasma y lo almacena en la ferritina intracelular, liberándolo según los requerimientos del organismo. La ferritina plasmática correlaciona con el depósito de ferritina intracelular y su medición permite estimar la reserva de hierro del organismo. Además el plasma recibe hierro absorbido en el duodeno. Las únicas vías de pérdida de hierro son la descamación de células intestinales, que contienen hierro como consecuencia del proceso de absorción, y las pérdidas de sangre incluyendo la menstruación y el parto.<sup>4</sup>

La absorción de hierro se da en el enterocito maduro de las vellosidades intestinales. En el borde en cepillo la ferrereductasa Dcytb reduce el ión férrico (Fe<sup>+++</sup>) a ferroso (Fe<sup>++</sup>) para que el transportador de metales divalentes (DMT-1) pueda trasladarlo al citoplasma. En la región basolateral la ferroporfina (Fpn-1) exporta el Fe<sup>++</sup> al extracelular y la ferroxidasa hefaestina oxida el Fe<sup>++</sup> a Fe<sup>+++</sup>, el cual es entregado a su proteína transportadora plasmática, la transferrina.<sup>4,5,6,7</sup>

La regulación de la absorción no es completamente conocida. El enterocito inmaduro de las criptas intestinales, a través del receptor de transferrina tipo 1 (TfR1) asociado a la proteína HFE, capta hierro del plasma. El hierro intracelular del enterocito inmaduro (reflejo de la saturación de transferrina) determina la expresión de DMT-1 y Fpn-1 que tendrá enterocito maduro. Así una baja saturación de la transferrina se traduce en un nivel bajo de hierro en el enterocito inmaduro, y esto aumenta la absorción en el enterocito maduro.<sup>4,5,6,7</sup> Según otro modelo teórico, la hepcidina, proteína plasmática sintetizada en el hepatocito, induce la degradación de la Fpn-1 disminuyendo la exportación de hierro del enterocito al plasma, limitando su absorción. Igual efecto se produce en los macrófagos, de modo que el hierro de la degradación de los eritrocitos es secuestrado en el RES ante un aumento de la hepcidina, con disminución del hierro plasmático (proceso importante en la anemia de la enfermedad crónica). La disminución de la hepcidina, por el contrario, favorece la exportación de hierro hacia el plasma desde enterocitos y macrófagos, aumentando la absorción de hierro y su disponibilidad en plasma, y disminuyendo el depó-

sito en el RES.<sup>4,5,6,7,8</sup> La producción de hepcidina es regulada por varios factores incluyendo anemia, hipoxia, inflamación, hierro intracelular hepático, la proteína HFE, el receptor de transferrina 2 (TfR2), y la hemojuvelina.<sup>8,9</sup> (Figura 3)



**Figura 3. Absorción del hierro y su regulación.** El DMT1 capta el ión ferroso en el borde en cepillo y la ferroportina lo transfiere al plasma en la región basolateral. El Dcytb reduce el hierro y la hefaestina lo oxida para su transporte. El núcleo HEM se absorbe por un receptor aún no conocido. En el intracelular el hierro se almacena en la ferritina. El enterocito inmaduro (recuadro gris) capta hierro de la transferrina plasmática a través de los receptores TfR1 y TfR2. El déficit intracelular de hierro en el enterocito inmaduro condiciona mayor expresión de DMT1 y ferroportina en el enterocito maduro aumentando la absorción de hierro hacia el plasma. Según otro modelo, la hepcidina induce degradación de la ferroportina limitando la absorción de hierro

### Patogenesis de la hemocromatosis hereditaria

Alrededor del 90% de los pacientes tienen hemocromatosis tipo 1, de herencia recesiva, originada por mutaciones en la proteína HFE. Las mutaciones más comunes son la C282Y y la H63D. 80% de los pacientes son homocigotes C282Y y casi todos los demás son heterocigotes compuestos C282Y/H63D.<sup>1,5,6,7,10</sup> Alrededor de 0.5% de la población del norte de Europa tiene el genotipo C282Y/C282Y.<sup>7,10</sup> La mutación aumenta la absorción de hierro y la saturación de transferrina aumenta. La liberación del hierro de los macrófagos es normal. El depósito se da en hepatocitos y otras células parenquimales, y el nivel de ferritina plasmática aumenta. El genotipo no basta para desarrollar la enfermedad, y existen factores modificadores, ambientales como el consumo de alcohol, y genéticos.<sup>10</sup>

En la hemocromatosis tipo 2 o juvenil la sobrecarga de hierro causa manifestaciones en la segunda o tercera década de la vida. Tiene dos variantes: 2a, por mutaciones de la hemojuvelina, y 2b, por mutaciones de la hepcidina.<sup>5,11</sup> La hemocromatosis tipo 3, es causada por mutaciones del TfR2. La hemocromatosis tipo 4 es causada por mutaciones en la ferroportina que impiden la liberación de hierro desde el RES y aumentan secundariamente la absorción de hierro. Su fenotipo es diferente: tendencia a la anemia, acumulación de hierro en

macrófagos (con menor potencial de daño orgánico), y pobre tolerancia a la terapia con flebotomías.<sup>5,11</sup>

### Manifestaciones de la hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis es una enfermedad sistémica con manifestaciones variadas y una proporción de pacientes asintomáticos. La tríada de hiperpigmentación, hepatopatía, y diabetes sólo ocurre en 7% de los pacientes.<sup>12,13</sup> Las manifestaciones aparecen a edades entre 40 y 60 años.<sup>5,6,11</sup> Alrededor del 75% de los varones y 40% de las mujeres con genotipo de hemocromatosis tipo 1 tienen marcadores de hierro aumentados, pero sólo 1.2% desarrollan síntomas.<sup>10,14,15</sup> Las mujeres tienen menor riesgo al estar protegidas por la hemorragia menstrual.<sup>16</sup>

En homocigotes C282Y identificados en población general se encuentra enfermedad hepática, AST elevada, y colágeno tipo IV plasmático elevado (indicador de fibrosis hepática) con mayor frecuencia que en individuos sin mutaciones HFE.<sup>13,15,17,18,19</sup> En poblaciones clínicas con hemocromatosis 22% tienen cirrosis.<sup>12</sup> Todos los homocigotes C282Y con fibrosis importante o cirrosis tienen más de 40 años.<sup>20</sup> Hepatomegalia, AST elevada, y ferritina superior a 1000 ng/ml son predictores de fibrosis severa o cirrosis.<sup>21</sup> Por ello los homocigotes C282Y con esas características deben ser sometidos a una biopsia hepática.<sup>22</sup> El riesgo de cáncer de hígado y vías biliares es 200 veces mayor que en la población general, incluso años después de la remoción del exceso de hierro.<sup>23,24,25</sup>

La prevalencia de cardiopatía en pacientes con hemocromatosis varía entre 7.8% y 35%.<sup>12,16,25</sup> Las manifestaciones son cambios electrocardiográficos, fibrilación auricular, síndrome del seno enfermo, dilatación de cámaras, y disfunción sistólica.<sup>23,26</sup> Clínicamente se producen arritmias o insuficiencia cardíaca.<sup>12,16,25</sup> La insuficiencia cardíaca puede ser rápidamente fatal y la respuesta a la terapia es variable.<sup>12,16,23</sup>

La acumulación de hierro reduce la producción de insulina y disminuye la sensibilidad a la misma.<sup>23</sup> Se describe diabetes mellitus entre el 14 y el 65% de los pacientes con hemocromatosis.<sup>12,16</sup> La remoción del hierro no elimina la dependencia de insulina pero disminuye la dosis requerida.<sup>25</sup> Otros problemas endocrinológicos en pacientes con hemocromatosis son hipotiroidismo e hipogonadismo, que se manifiesta como impotencia, amenorrea y pérdida de la libido.<sup>23</sup>

Entre 40 y 75% de pacientes con hemocromatosis tienen artropatía. Se comprometen las articulaciones metacarpofalángicas 2° y 3° con osteofitos, estrechamiento del espacio articular, osteoporosis subcondral, lesiones quísticas y condrocalcinosis. El compromiso articular no responde a la remoción de hierro.<sup>27,28</sup>

La expectativa de vida antes del desarrollo de cirrosis o diabetes es igual que la de la población general. Los pa-

cientes con cirrosis o diabetes tienen mortalidad aumentada. Las causas de muerte son: cáncer de hígado y vías biliares, cirrosis, cardiomiopatía, y diabetes. El pronóstico depende del nivel de sobrecarga de hierro y el momento en que ésta se interrumpe con la terapia.<sup>25</sup>

## DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico en pacientes con clínica sugerente, elevación asintomática de aminotransferasas, familiares de personas previamente diagnosticadas, y personas con marcadores de hierro incrementados.<sup>22</sup>

El primer paso es la medición de la ferritina sérica y la saturación de transferrina en ayunas.<sup>22,29</sup> Si hay elevación de la saturación de transferrina el diagnóstico debe confirmarse determinando la presencia de la mutación C282Y. La elevación aislada de la ferritina es poco específica ya que puede elevarse en condiciones inflamatorias y neoplásicas.<sup>29</sup>

Si la ferritina es mayor a 1000 ng/ml, el paciente tiene más de 40 años, hay elevación de aminotransferasas, o evidencia clínica de hepatopatía, se debe realizar una biopsia hepática para buscar fibrosis o cirrosis, lo cual tiene importancia pronóstica.<sup>22</sup> La biopsia también puede considerarse en presencia de alcoholismo, otras manifestaciones de hemocromatosis como diabetes mellitus, o en heterocigotes compuestos C282Y/H63D22.

## Terapia

El hierro se remueve mediante flebotomías. Estas se inician cuando la ferritina llega a 200 ng/ml en mujeres ó 300 ng/ml en varones, antes del desarrollo de síntomas.<sup>16,22,23</sup> Se remueven 1 ó 2 unidades de sangre por semana. Antes de cada flebotomía se mide el hematocrito para no causar caída superior a 20% del hematocrito inicial. La ferritina se mide cada 10 ó 12 flebotomías. El objetivo es una ferritina entre 25 y 50 ng/ml. Luego se continúa con 3 ó 4 flebotomías al año y medición de ferritina cada 1 ó 2 años.<sup>16,22</sup>

La enfermedad avanzada debería ser tratada ya que algunas manifestaciones pueden mitigarse con la terapia, incluyendo la severidad de la hipertensión portal.<sup>22,23,25,30</sup> La progresión de cirrosis es indicación de trasplante hepático.<sup>22</sup> Todos los cirróticos deben tener vigilancia de por vida por riesgo de hepatocarcinoma con alfa feto proteína cada 4-6 meses.<sup>22,29</sup>

## Despistaje

Entre los familiares de pacientes con hemocromatosis, 69 a 96% de los homocigotes C282Y tendrán sobrecarga de hierro, y 10-38% desarrollarán enfermedad. La mayor probabilidad de ser homocigotes corresponde a los hermanos del paciente y algo menor es el riesgo de los hijos.<sup>31</sup> Para el despistaje en familiares, después de dar información adecuada, se propone el estudio genético. La edad óptima para la evaluación es de 20 a 40 años. En los hermanos adultos se realiza directamente el estudio genético. En los hijos la estrategia es diferente: se evalúa al cónyuge. Si éste resulta portador mutaciones HFE, a todos los hijos se les propone el estudio al llegar a la adultez. A los homocigotes o heterocigotes compuestos se les miden los indicadores de hierro cada 5 a 10 años.<sup>31</sup> En los niños

deben tenerse en cuenta aspectos éticos relacionados a la posibilidad de discriminación futura por parte de compañías de seguros y empleadores.<sup>31</sup>

## CONCLUSIÓN

Se describe el primer caso en nuestro medio de hemocromatosis hereditaria con documentación por biopsia hepática con tinción de Azul de Prusia y estudios genéticos confirmando el estadio de homocigote para la mutación C282Y, en un varón asintomático, durante investigación de aminotransferasas elevadas. La evaluación de todo paciente con dicho problema frecuente en la práctica médica debe incluir en forma rutinaria la medición de Ferritina, Hierro Sérico y Saturación de Transferrina. La hemocromatosis es una condición hereditaria que ocasiona sobrecarga de hierro cuyas manifestaciones abarcan varios órganos y sistemas. El tratamiento, que consiste en la remoción del exceso de hierro mediante flebotomías, evita las consecuencias de la hemocromatosis y permite una supervivencia normal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PIETRANGELO A. Haemochromatosis. *Gut* 2003;52(Suppl II): ii23-ii30.
- AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002;123:1387-1394.
- CLARK JM, BRANCATI FL, DIEHLAM. The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase Levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-967.
- PIETRANGELO A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282: G403-G414.
- SHAH CW, TRINDER D, OLYNYK JK. Iron overload. *Clin Chim Acta* 2005;358:24-36.
- PAPANIKOLAOU G, PANTOPOULOS K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202:199-211.
- WORWOOD M. Inherited iron loading: genetic testing in diagnosis and management. *Blood Rev* 2005;19:69-88.
- VERGA FALZACAPPA MV, MUCKENTHALER MU. Hecpudin: Iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene* 2005;364:37-44.
- GANZ T. Hecpudin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-788.
- WAALLEN J, NORDESTGAARD BG, BEUTLER E. The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:203-220.
- PIETRANGELO A. Hereditary Hemochromatosis - A new look to an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
- ADAMS PC, DEUGNIER Y, MOIRAND R, BRISSOT P. The Relationship Between Iron Overload, Clinical Symptoms, and Age in 410 Patients With Genetic Hemochromatosis. *Hepatology* 1997;25:162-166.
- ASBERG A, HVEEM K, THORSTENSEN K, ELLEKJAER E, KAN-NELONNING K, FJOSNE U et al. Screening for Hemochromatosis:

- High Prevalence and Low Morbidity in an Unselected Population of 65,238 Persons. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1108–1115.
14. MC CUNE CA, AL-JADER LN, MAY A, HAYES SL, JACKSON HA, WOEWOOD M. Hereditary haemochromatosis: only 1% of adult HFE C282Y homozygotes in South Wales have a clinical diagnosis of iron overload. *Hum Genet* 2002;111:538–543.
  15. BEUTLER E, FELITTI VJ, KOZIOL JA, HO NJ, GELBART T. Penetrance of 845G A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211–18.
  16. O'NEIL J, POWELL L. Clinical Aspects of Hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:381-391.
  17. WAALLEN et al. Penetrance of Hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:418–432.
  18. ADAMS PC, REBOUSSIN DM, BARTON JC, MCLAREN CE, ECKFELDT JH, MCLAREN GD et al. Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-78.
  19. OLYNYK JK, CULLEN DJ, AQUILIA S, ROSSI E, SUMMERVILLE L, POWELL L. A Population-Based Study of the Clinical Expression of the Hemochromatosis Gene. *N Engl J Med* 1999;341:718-724.
  20. BACON BR, OLYNYK JK, BRUNT EM, BRITTON RS, WOLFF RK. HFE Genotype in Patients with Hemochromatosis and Other Liver Diseases. *Ann Intern Med* 1999;130:953-962.
  21. GUYADER D, JACQUELINET C, MOIRAND R, TURLIN B, MENDLER MH, CHAPERON J, DAVID V ET AL. Non-invasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115: 929-936.
  22. TAVILL AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33:1321-1328.
  23. YEN ET AL. Revisiting Hereditary Hemochromatosis. *Am J Med* 2006;119:391-399.
  24. BRADBPEAR RA, BAIN C, SISKIND V, SCHOFIELD FD, WEBB S, AXELSEN EM et al. Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic nonalcoholic liver diseases. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:81-4.
  25. NIEDERAU C, FISCHER R, PURSCHEL A, STREMMEL W, HAUSSINGER D, STROHMEYER G. Long-term Survival in Patients With Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107–1119.
  26. OLSON LJ, BALDUS WP, TAJIK AJ. Echocardiographic features of idiopathic hemochromatosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 885-889.
  27. VON KEMPIS J. Arthropathy in hereditary hemochromatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:80–83.
  28. VAIPOULOS G, PAPANIKOLAU G, POLITOU M, JIBREEL I, SAKELLAROPOULOS N, LOUKOPOULOS D. Arthropathy in Juvenile Hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:227–230.
  29. DOOLEY JS. Diagnosis and management of genetic haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15:277-293.
  30. FRACANZANI AL, FARGIONS, ROMANOR, CONTE D, PIPERNO A, D'ALBA R et al. Portal hypertension and iron depletion in patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 22:1127-1131.
  31. OMBIGA J, ADAMS LA, TANG K, TRINDER D, OLYNYK JK. Screening for HFE and iron overload. *Semin Liver Dis* 2005;25:402-410.