

Hemocromatosis hereditaria: eritroaféresis de grandes volúmenes asociado a eritropoyetina una nueva alternativa terapéutica

Hereditary hemochromatosis: large volume erythroapheresis
with erythropoietin, a new alternative therapy

Vellicce A F

*Centro Universitario de Diagnóstico y Tratamiento de la Hemocromatosis
Hereditaria. Hospital de Clínicas. UBA.*

alevellicce@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 23/06/2016
Fecha de aprobación: 25/07/2016



YO OPINO

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 208 - 215
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: Hereditary hemochromatosis,
Eritroaféresis,
Eritropoyetina.

Keywords: Haemochromatosis Hereditary,
Erythroapheresis,
Erythropoietin.

La hemocromatosis hereditaria (HH) se produce por la excesiva absorción de hierro a nivel del intestino delgado. Éste se deposita en los tejidos ocasionando lesiones orgánicas en algunos casos irreversibles, sobre todo cuando el diagnóstico es tardío. Su presencia en exceso produce desorganización estructural y alteración de las funciones tisulares. La lesión parece estar estrechamente relacionada con la cantidad de hierro acumulado y con la duración de su almacenamiento^(1,2).

Algunos autores estimaron que 40 micromoles por 100 mg de tejido seco, tejido hepático, es la concentración tisular crítica de hierro necesaria para producir fibrosis⁽³⁾.

Sin embargo, otros observaron la presencia de fibro-

sis con concentraciones hepáticas menores⁽⁴⁾.

El mecanismo fisiopatológico de la fibrosis en la HH podría ser consecuencia de la injuria y necrosis celular, como sugieren algunos, o bien podría ser el resultado del efecto directo de la acumulación de hierro⁽⁵⁾. Se ha postulado que el Fe provoca peroxidación de la membrana lipídica con la producción de radicales libres capaces de ocasionar lesión celular como lo demostraron experimentalmente entre otros Bacon y colaboradores^(5,4). Esta sobrecarga de hierro, ya sea experimental o postransfusional, como ocurre en los pacientes con talasemia mayor, puede acompañarse, en los estadios tempranos, de un aumento de los depósitos de colágeno e incluso del contenido hepático de hidroxiprolina. Estos

hallazgos pueden detectarse precozmente por microscopía electrónica, aún cuando todavía no son evidenciables con microscopía óptica^(6,7).

Estas observaciones sugieren la posibilidad de que el exceso de hierro constituye por sí mismo un estímulo directo para la síntesis de colágeno, por aumento de la producción de éste último por peroxidación lipídica, lo cual podría explicar el desarrollo de fibrosis sin el antecedente de muerte celular, como lo proponen algunos investigadores^(4,8).

El carcinoma hepatocelular es descrito en el 18,5% de los pacientes cirróticos con hemocromatosis. Sheldon lo describe en pacientes con hemocromatosis sin cirrosis. El riesgo relativo de padecer carcinoma hepatocelular es 200 veces mayor en pacientes con cirrosis y hepatitis viral crónica⁽⁹⁾.

La edad media de presentación de la HH es entre los 40 y 60 años. La mayoría de los pacientes son varones. Sin embargo, un estudio en 11.065 donantes de sangre aparentemente normales estableció una relación hombre-mujer de 2:1⁽¹⁰⁾.

La mujer homocigota para HH raramente desarrolla síntomas o signos de enfermedad, debido probablemente al efecto de la pérdida de sangre menstrual y al aumento del consumo de hierro durante el embarazo⁽¹¹⁾.

Las primeras manifestaciones suelen ser artralgias y fatiga, que habitualmente pasan desapercibidas y no son jerarquizadas. Con el tiempo son cada vez más ostensibles y, en general, se acompañan de un aumento de la pigmentación cutánea (piel bronceada). También puede observarse una elevación de las enzimas hepáticas, que en muchos casos resulta un hallazgo en un estudio de rutina⁽¹²⁾. En los estadios más avanzados suele agregarse el trastorno funcional de otros órganos tales como corazón, páncreas (diabetes bronceada), gónadas, tiroides, etc.^(13,14,15,16). La combinación de niveles elevados de ferritina sérica y de la saturación de transferrina puede ser orientadora de HH⁽¹⁷⁾.

Ambas pruebas, para ser positivas, requieren de una acumulación importante de hierro, lo cual indica que es probable que el paciente tenga lesiones orgánicas irreversibles en el momento del diagnóstico. Estas pruebas son de baja sensibilidad en individuos jóvenes y en mujeres debido a que la sobrecarga férrica no es tan importante en ellos.

Sin embargo, esta combinación puede encontrarse en otras enfermedades hepáticas sin sobrecarga sis-

témica de hierro^(18,19). El origen del aumento de los depósitos de hierro en las hepatopatías podría deberse a un aumento de la absorción y redistribución del mismo de los sitios de utilización a los de almacenamiento. En las hepatitis crónicas virales las alteraciones de los indicadores de sobrecarga férrica son un hallazgo relativamente frecuente, pudiendo observarse hasta en un 50% de los pacientes, aunque la sobrecarga real del hierro hepático se comprueba sólo en el 15% de los casos⁽²⁰⁾.

En efecto, algunos autores plantean que la respuesta terapéutica al interferón alfa en la hepatitis crónica C está inversamente relacionada con la concentración de hierro hepático^(21,22). Lo cual permite plantear diferentes alternativas terapéuticas en el tratamiento de esta enfermedad.

Una elevación de los marcadores séricos de sobrecarga sin un aumento paralelo de la concentración tisular podría explicarse por la liberación de hierro en la necrosis hepatocitaria de cualquier causa⁽¹⁹⁾. También se puede observar un aumento de los niveles de ferritina sérica en los procesos inflamatorios agudos o crónicos, ya que esta proteína es un reactante de fase aguda⁽²³⁾. Sin embargo, estas hipótesis no son suficientes para interpretar la fisiopatología de otras afecciones hepáticas crónicas, como sucede en la esteatohepatitis no alcohólica, en la que es menos conocido el rol del hierro y su relación con las alteraciones del metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono⁽²⁴⁾.

Aunque algunos autores sugieren que el empleo de la relación ferritina-transaminasas permite inferir la concentración hepática de hierro en las hepatopatías crónicas^(9,21), su empleo no adquirió tal relevancia en la práctica clínica.

El diagnóstico de la hemocromatosis debe ser sospechado, en un paciente con o sin clínica, a partir de la presencia de uno de los siguientes datos analíticos (o ambos en dos ocasiones separadas por un mínimo de 3 meses): índice de saturación de transferrina > 45%, ferritina sérica > 400 µg/L, demostración de la mutación C282Y en forma homocigota o heterocigota doble (C282Y/H63D). Posteriormente, es conveniente demostrar la acumulación de hierro mediante RMN. Cuando el grado de sospecha de la hemocromatosis hereditaria sea alto y no se encuentren mutaciones del gen HFE compatibles con el diagnóstico, o bien si la presentación clínica es más agresiva de lo esperado, se debe contactar con

centros especializados para la investigación de otras mutaciones conocidas causantes de hemocromatosis⁽²⁵⁾.

Para confirmar el diagnóstico de HH es necesario el estudio histológico hepático con el empleo de técnicas de coloración especiales para Fe²⁺ como el azul de Prusia (técnica de Perls). La histopatología es particularmente clara en los estadios avanzados, cuando la sobrecarga de hierro se asocia con fibrosis o cirrosis hepática. Los grados de coloración del hierro hepático tienen poca correlación con la concentración real en el tejido y, en general, se acepta que la mejor prueba diagnóstica es medir la concentración de hierro hepático, particularmente si ésta es corregida con la edad conformando el "índice de hierro hepático calculado" (IHH). El IHH se obtiene dividiendo la concentración de hierro hepático (en µmol/gramo) por la edad del paciente en años. Lamentablemente lo costoso de esta tecnología la hace disponible sólo en algunos centros de investigación del mundo⁽²⁶⁾.

La RMN es un método sensible, certero y no invasivo para determinar la concentración de hierro (que está tres veces por arriba de los valores normales) indicada especialmente en hígados no biopsiables por enfermedad hepática descompensada o coagulopatía severa; también para el seguimiento del tratamiento con flebotomías o quelantes; permite diferenciar la hemocromatosis primaria de la secundaria en estadios tempranos; posibilita evaluar la totalidad del parénquima hepático para la detección de hepatocarcinoma. Es inferior a la TC en la cuantificación del hierro depositado⁽²⁷⁾.

La detección precoz y el tratamiento adecuado pueden prevenir el desarrollo de las complicaciones, permitiendo una sobrevida normal, similar a la de la población general⁽¹⁴⁾.

Por lo cual, la realización de pruebas de chequeo en donantes de sangre normales, es una metodología diagnóstica altamente costo-efectiva, que ha permitido reconocer una prevalencia de HH mucho mayor que la conocida⁽²⁸⁾. Es posible que el control de algunas poblaciones como los pacientes diabéticos, permita encontrar a un mayor número de enfermos⁽²⁹⁾.

Diferentes terapéuticas se emplean para corregir la sobrecarga de hierro. Los quelantes de hierro son una alternativa, sobre todo en aquellos pacientes con acumulación férrica secundaria a múltiples transfusiones como sucede por ejemplo en los en-

fermos con talasemia, y también cuando éstos luego de trasplantes alogénicos de médula ósea, persisten con hemocromatosis⁽³⁰⁾. Su indicación en HH se circunscribe a aquellos casos en que, por problemas de acceso venoso, por dinámica cardiovascular inestable, o por problemas endócrinos (hipoadosteronismo con hipotensión ortostática), no pueden realizarse flebotomías u otro tipo de sangrado como la eritroaféresis.

El tratamiento habitual de la HH ha sido históricamente la flebotomía periódica. Cada unidad de sangre extraída de un donante normal contiene un volumen aproximado de 450 ml con un hematocrito final del 36 al 40%. Éste último depende el Hcto del donante y de la dilución de la sangre en la bolsa de extracción que contiene la mezcla anticoagulante y conservadora. En estas condiciones el volumen eritrocitario recolectado oscila entre los 180 y 200 ml, que a razón de 1 mg de hierro por mililitro de glóbulos rojos representa una expoliación de alrededor de 200 mg de hierro por unidad de sangre colectada por flebotomía. En efecto, los portadores de HH son sometidos en general a una flebotomía por semana. Si bien esto permite una depleción de hierro sostenida, en la mayoría de los casos el paciente no recupera en 7 días el nivel normal de Hcto o Hb. Esto significa que el nivel recolectado de eritrocitos es muy inferior a 200 ml, y por lo tanto su efectividad es frecuentemente sobreestimada y el período necesario para reducir o normalizar el exceso de hierro tisular es muy prolongado (1 a 3 ó más años).

La flebotomía periódica es una alternativa útil, relativamente simple y aparentemente poco costosa en los pacientes con HH⁽³¹⁾, pero creemos que en realidad sus costos son más elevados de lo que habitualmente se considera, ya que no se tiene en cuenta el tiempo que se necesita para deplecionar al enfermo de la sobrecarga, los riesgos de evolución de la enfermedad en ese período prolongado y el costo laboral de una concurrencia semanal.

Cuando la enfermedad es sintomática, el exceso de hierro puede ser de muchos gramos y requerirse 100 ó más flebotomías para reducir sus depósitos. Por otra parte es necesario contar con una red venosa accesible. En algunos casos el paciente abandona o discontinúa el tratamiento por intolerancia a las venopunturas frecuentes^(31,11).

Otros de los inconvenientes que presenta la flebotomía es que extrae, junto con los glóbulos rojos, plas-

ma y la capa leucoplaquetaria, efectos adversos que deben jerarquizarse, sobre todo en estos pacientes, ya que pueden presentar estas mismas alteraciones por su enfermedad de base y agravarse por el procedimiento.

La HH es subdiagnosticada, siendo su prevalencia mucho más alta que la consignada en las casuísticas clínicas. Es decir que muchos enfermos no son diagnosticados y son donantes habituales en los bancos de sangre. De allí surge la inquietud de muchos autores de la posibilidad de utilizar las unidades recolectadas por el tratamiento con flebotomías en la HH como sangre homóloga, ya que permitiría maximizar la disponibilidad de donantes, minimizando los costos del tratamiento^(32,33). Por otra parte, las flebotomías frecuentes proveen una población eritrocitaria con alto contenido de neocitos (glóbulos rojos jóvenes). Estos son sumamente apreciados desde el punto de vista hemoterapéutico, ya que tienen una gran sobrevivencia, permitiendo reducir los requerimientos transfusionales cuando son utilizados en pacientes con anemia hemolítica crónica⁽³⁴⁾.

La sangre obtenida de personas con hemocromatosis, ya sea por tratamiento o prevención de la enfermedad, es utilizada para transfusión, pero en algunos países como Estados Unidos es descartada. El panel de expertos considera que la hemocromatosis hereditaria por sí misma no contraindica el uso de la sangre para transfusión o sus productos y recomiendan su uso. Éstas son las conclusiones del panel de consenso convocado por la Asociación Europea para el estudio del hígado en el marco de la reunión internacional de hemocromatosis en Sorrento, Italia, realizada los días 23 y 24 de mayo de 1999⁽³⁵⁾.

La eritroaféresis (EA) ha sido una alternativa empleada en los últimos años con el fin de evitar extracciones masivas de sangre entera. Esta metodología ha demostrado ser efectiva y segura cuando se emplea con normas rigurosas de procedimiento en pacientes con policitemia vera, porfiria cutánea, porfiria eritrocitaria y trombosis de la vena central de la retina^(36, 37).

En 1989 Conte y colaboradores presentaron una experiencia en pacientes con HH sometidos a EA, demostrando que es una alternativa útil para extraer glóbulos rojos sin afectar al resto de los componentes sanguíneos⁽³⁸⁾. Sin embargo, los volúmenes extraídos fueron similares a los obtenidos con flebotomía (200-250 ml), no logrando reducir el período

de recuperación de niveles normales de depósito de hierro, ni evitar las venopunturas frecuentes.

En 1992 Kellner y Zoller⁽³⁹⁾ presentaron un estudio prospectivo sobre ocho pacientes con HH sometidos a eritroaféresis de grandes volúmenes (1000 ml de glóbulos rojos por sesión), cada 28 días aproximadamente. Este intervalo es necesario para que el enfermo recupere su hematocrito y hemoglobina. Con esta metodología fue posible extraer aproximadamente 1 g de hierro por sesión de EA. Ellos observaron que la ferritina sérica comenzó a descender después de 60 días y que se normalizó en menos de 6 meses, marcando así una significativa diferencia con la flebotomía convencional y con la terapia quelante. La explicación de esta respuesta podría ser que, al reducir drásticamente el nivel de hemoglobina circulante, la médula ósea es estimulada para incrementar su capacidad eritropoyética, movilizándolo aceleradamente el hierro de depósito. En condiciones normales, luego de la anemia inducida, la producción endógena de EPO aumenta varias veces los niveles basales⁽⁴⁰⁾, y en estas circunstancias la eritropoyesis puede aumentar hasta 6 veces⁽¹⁷⁾ requiriendo aproximadamente 30 días para restaurar los niveles de Hb. La rHu-EPO ha demostrado ser altamente efectiva para elevar los niveles de Hb cuando la producción endógena está disminuida, como en la insuficiencia renal crónica, o cuando es normal, para aumentar la producción eritrocitaria en los programas de transfusión autóloga por predepósito^(41,42). Teniendo en cuenta como antecedente el uso de EPO en autotransfusión, utilizamos como parte del protocolo el uso de rHu-Epo, indicando su uso en forma transitoria y esporádica para ser empleada únicamente en cada procedimiento, lo que implica dosis mínima en este protocolo, sin efectos adversos en nuestra serie de pacientes.

El objetivo de este protocolo de tratamiento es que permita reducir drásticamente los elevados depósitos de hierro tisular en pacientes con HH.

Se diseñaron dos bases de datos en Microsoft Access 2003. En una de ellas se incluyeron los datos referidos a cada uno de los sujetos incluidos en el estudio. En otra base de datos se incluyeron los datos referidos a cada uno de los procedimientos realizados. Las bases de datos fueron exportadas al programa Statistix 7.0 para su análisis estadístico.

Se emplean medidas de estadística descriptiva y distribución de frecuencias. Se evaluó la normalidad

de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Dado que las variables cuantitativas no evidenciaron distribución normal, los resultados

se expresan como mediana y rango. Los resultados de las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes.

En la Tabla N° 1 se compara la eficacia entre los dos tratamientos.

	Sangría n=24	Eritro n=51	p valor
Δ Ferremia (μg/dL)	57 (-6-170)	72 (-30-348)	0,3911
Δ Ferritina (ng/dL)	533 (138-3763)	1104 (58-6780)	0,0005
Δ Colesterol (mg/dL)	9.5 (-32-38)	18 (-31-60)	0,0331
Δ GOT (UI/L)	12 (2-99)	14 (-7-175)	0,3339
Δ GPT (UI/L)	10,5 (2-96)	18 (-31-60)	0,2197
Hcto Dif (%)	3 (2-12)	10 (2-21)	< 0,0001
Volumen extraído por procedimiento (ml) mediana-rango	208 (195-290)	600 (266-740)	< 0,0001
Volumen total extraído (ml)	1855 (620-7445)	3000 (600-15000)	0,0005
N° Tratamiento	9 (3-35)	5 (2-22)	0,0057
Tiempo Tto en días	187 (22-1464)	49 (7-319)	< 0,0001
Δ Descenso de ferritina ng/dl/día	3,8 (0,32-37)	20,7 (1,7-141)	< 0,0001

La comparación entre dos grupos de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de χ^2 y de χ^2 con grados de libertad cuando se compararon más de dos grupos. Cuando el valor esperado en alguna de las celdas fue menor a 5 se empleó la prueba exacta de Fisher.

La comparación entre grupos de las variables cuantitativas se realizó a través de métodos no paramétricos. La comparación entre dos grupos se realizó mediante la prueba de la suma de los rangos de Wilcoxon.

En todos los casos se definió como estadísticamente significativo un valor de p a dos colas <0,05.

Esta observación nos permite elaborar la siguiente hipótesis. Como ya se sabe, el metabolismo del hierro se basa fundamentalmente en la movilización

de este metal en tres compartimentos: **tisular** (depósito), **sérico** (ferritina) y de **utilización** (eritropoyesis). Las extracciones de grandes volúmenes de glóbulos rojos junto al estímulo eritropoyético de la rHu-EPO determinan un rápido consumo del hierro depositado para su utilización en el eritrón. Éste capta hierro sérico para mantener la producción aumentada de eritrocitos. En esta fase se produce un descenso de los niveles de ferritina como expresión de la caída del hierro de depósito. Éste es liberado desde los tejidos como hierro libre para su rápida utilización, manteniéndose así los niveles elevados de ferremia y la saturación de transferrina. Esta dinámica de movilización puede explicar la existencia de una depleción de los depósitos tisulares asociados a niveles elevados de hierro sérico

libre. El descenso de las aminotransferasas y de la ferritina sérica puede interpretarse entonces como el resultado de una franca reducción del hierro tisular y de la injuria ocasionada por éste. Por lo tanto creemos, en estas condiciones, la caída de los valores de aminotransferasas puede ser empleada como un marcador indirecto de la reducción del hierro de depósito de todo el organismo. En nuestra experiencia (Tabla N°1) la mediana de EA fue de 600 ml (266- 740) lo que permitió un descenso de ferritina de 20,7 ng/dL por día. Se comparó la eficacia de recolección de glóbulos rojos entre las diferentes técnicas en el tratamiento de la HH, se observó que con la EA asociada a rHu-EPO fue posible obtener una mediana de 600 ml de volumen comparada con la flebotomía convencional de 208 ml, sin sus efectos colaterales. Además, el tiempo total requerido para la disminución a los valores mínimos de ferritina fue de 49 días para el grupo de EA y de 187 días para el grupo de sangrías terapéuticas (ST)^(31,11) La EA sin rHu-EPO realizada cada 28 días por Kellner y Zoller⁽³⁹⁾ permitió recolectar una media de 1.010 ml por procedimiento durante un tiempo medio de 8,5 meses, mientras que en nuestra casuística el grupo de pacientes sometidos a EA presentaba diferencias significativas de sobrecarga de hierro permitiendo con esta alternativa terapéutica extraer mayor volumen de glóbulos rojos, así como reducir el tiempo y el número de procedimientos para expoliar los depósitos de hierro. Una vez alcanzados los niveles normales de ferritina y del índice de saturación de transferrina mediante el empleo de la EA, los portadores de HH deben continuar con:

Fase de mantenimiento:

- a) controles periódicos del metabolismo del hierro durante el primer año y luego en forma semestral,
- b) cuando se detecta incremento de los niveles de saturación de transferrina > 45%, se debe comenzar con sangrías terapéuticas, con el objetivo de prevenir precozmente la injuria tisular por el depósito de Fe.

Consideramos que los pacientes con HH que presentan hipoalbuminemia y/o plaquetopenia no deberían ser incluidos en protocolos de tratamiento con flebotomías semanales, ya que este procedimiento puede agravar aún más dicha situación.

Esta modalidad terapéutica es aparentemente costosa y requiere de una infraestructura adecuada. En nuestra experiencia, permitió reducir significativamente el tiempo requerido para deplecionar los depósitos de hierro, comparado con los otros tratamientos, incluso la EA sola (sin rHu-EPO), así como disminuir los riesgos de evolución de esta patología y los costos laborales para el paciente.

El cambio de la historia natural de la enfermedad permite a estos enfermos tener una expectativa de vida similar a la población general⁽⁴³⁾ y su reinserción laboral en menor tiempo comparado con la terapéutica habitual (sangría).

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Trumo BF, Valigorsky JM, Kinney TD. The relationship of intracellular pathways of iron metabolism to cellular iron overload and iron storage disease. *Am Pathol* 1973; 72: 295-336.
2. Phatak PD, Cappuccio JD. Management of hereditary hemochromatosis. *Blood Rev* 1994; 8:193-198.
3. Borwein ST, Ghent GN, Flanagan PR, Chamberlain MJ, Valberg LS. Genetic and phenotypic expression of hemochromatosis in Canadians. *Clinic Invest Med* 1983; 6: 171-179.
4. Scheuer PJ, Lefkowitz JH. Disturbances of copper and iron metabolism. In: Scheuer, Lefkowitz (eds): *Liver biopsy interpretation*. WB Saunders, London, 1994; 218-228.
5. Clement M, Lai M, et al. Effect of iron overload on the response to the recombinant inter-

- feron-alpha treatment in transfusion-dependent patients with thalassemia major and chronic hepatitis. *CJ Pediatrics* 1994; 8: 123-125.
6. Kawada E, Shininome S, Thamura J et al. Decrease in serum ferritin level in patients with HVC hepatitis and liver Hemosiderosis by interferon-alpha. *J Medicine* 1994; 25: 388-392.
 7. Tavill AS, Bacon BR. Haemochromatosis: Iron metabolism and the iron overload syndromes. In: Zakim D, Boyer TD (Eds): *Hepatology: a textbook of liver disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1990; 1273-1299.
 8. Bacon R, Tavill AS, Recknagel RO. Hepatic lipid peroxidation in vivo in rats with chronic iron overload. *J Clin Invest* 1983; 71: 429-439.
 9. Wolff FC, Carreño NA, Armas MR, Carvallo VA. Hemocromatosis Hereditaria. Complicaciones Reumatológicas. *Reumatología* 2004; 20(3): 139-148.
 10. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patient with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2108-2113.
 11. Crosby WH. Hemochromatosis: Current concepts and management. *Hospital practice* 1987; 173.
 12. Prieto J, Barry M, Sherlock S: Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. *Gastroenterology* 1975; 68: 525-533.
 13. Basset ML, Halliday JW, Powell LU. Value of hepatic iron measurement in early hemochromatosis and determination of critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986; 6: 24-29.
 14. Cox TM, Lord DK: Hereditary hemochromatosis. *Eur J Hematol* 1989; 42: 113-125
 15. Bacon B, Farahvash M, Janney C et al. Non-alcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
 16. Baer D. Hereditary Iron Overload an African Americans. *The American Journal of Medicine* 1996 ;(100): 5-8.
 17. Meyer T, Bayness R, Bothwell T et al. Phenotypic expression of the HLA-linked iron loading gene in using serial serum ferritin estimations. *J In Med* 1990; 227-406.
 18. Lostra J, Díaz Valentín P, García Saiz E. Hemocromatosis Hallazgos en Resonancia Magnética. Servicio de Diagnóstico por imágenes. Hospital Privado de la Comunidad. Mar del Plata. 1-3.
 19. Tavill AS, Bacon BR. Haemochromatosis: Iron metabolism and the iron overload syndromes. In: Zakim D, Boyer TD (Eds): *Hepatology: a textbook of liver disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1990; 1273-1299.
 20. Bacon R, Tavill AS, Recknagel RO. Hepatic lipid peroxidation in vivo in rats with chronic iron overload. *J Clin Invest* 1983; 71: 429-439.
 21. Pietrangelo A. Hemochromatosis: An Endocrine Liver Disease. *Hepatology* 2007; 46: 1291-1301
 22. Niederau C, Fisher R, Pürschel A et al. Liver, Pancreas, and Biliary Tract: Long-term Survival in Patient with Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119.
 23. Lancu TC, Neustein HB, Landing BH: The liver in thalassemia major: ultrastructural observation. In: Porter R, Fitzsimons DW (eds): *Iron metabolism*. Ciba Foundation Symposium. Amsterdam, Elsevier, 1977.
 24. Basset ML, Halliday JW, Powell LU. Value of hepatic iron measurement in early hemochromatosis and determination of critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology* 1986; 6: 24-29
 25. Legget BA, Halliday JW, Brown NN, Bryant S, Powel LW. Prevalence of hemochromatosis amongst asymptomatic Australians. *Br J Haematology* 1990; 74: 525-530.
 26. Expert Scientific Working Group: Summary of a report on assessment of iron nutritional status of the United States. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 318-330.
 27. Bacon BR. Hemochromatosis: Diagnosis and Management. *Gastroenterology* 2001; 120: 718-725.

28. Buja L, Roberts W. Iron in the heart: etiology and clinical significance. *Is J Med* 1971; 51: 209-212.
29. Bezwoda W, Bothwell T, Van Der Wallt et al. An investigation into gonadal function in patient with idiopathic hemochromatosis. *Clin Endocrinol* 1977; 6: 377-384.
30. Baiget M, Altés A. Recomendaciones para el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria tipo 1. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Genética Molecular Documento A, Fase 2, Versión 3.
31. O'Briant T, Murray D et al. Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for hemochromatosis. *Diabetes care* 1990; 13: 532-534.
32. Giardini G, Galimberti M, Lucarelli G et al. Deferoxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassemia. *Br J Hematology* 1995; 89: 868-873.
33. Beutler E, Hoffbrand V, Cook J. Iron Deficiency and Overload. *American Society of Hematology. Hematology* 2003; 40-61.
34. Hershko C. Iron chelating drugs: Coming but not yet ready for clinical use. *Br MJ* 1988; 296:1081-1082.
35. Nathan D. An orally active iron chelator. *NEJM* 1995; 332: 953-954.
36. Cohen A, Witzleban C, Schwartz E. Treatment of iron overload. *Semin Liver Dis* 1984; 4: 228-238.
37. Friedrich C. Blood donation by patient with hemochromatosis. *JAMA* 1993; 270: 2929 (Letters).
38. Worwood M, Darke C, Trenchard P. Hereditary hemochromatosis and blood donation. *BMJ* 1991; 302: 593.
39. NHI. Use of neocytes decreases need of transfusion to reduce iron overload. *JAMA* 1979; 242: 2669-2670.
40. EASL Consenso Internacional Conferencia sobre Hemocromatosis. Donación de Sangre. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 496-04.
41. Kaboth U, Rumps K, Lipp T et al. Treatment of polycythemia vera by isovolemic large-volume erythrocytapheresis. *Klinwochenschr* 1990; 88:18-25.
42. Zoller W, Kellner H, Spenger S. Erythrocytapheresis. A method for rapid extracorporeal elimination of erythrocytes. Results in 85 patients. *Klinwochenschr* 1988; 88:404-409.
43. Scheuer PJ, Lefkowitz JH. Disturbances of copper and iron metabolism. In: Scheuer, Lefkowitz (eds): *Liver biopsy interpretation*. WB Saunders, London, 1994; 218-228.