

Fisiopatología y biomarcadores de la hemocromatosis hereditaria.

Pathophysiology and biomarkers of hereditary hemochromatosis.

Ana María Carrera-Sanabria^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Ana María Carrera Sanabria

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-4680-9165>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

E-mail: ana.carrera@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por el exceso y depósito de hierro, es causada por mutaciones en genes involucrados con el metabolismo del hierro como el HFE. Puede pasar desapercibida por décadas, cuando se manifiesta los síntomas iniciales son inespecíficos y al avanzar puede causar un compromiso multiorgánico como consecuencia de los depósitos de hierro. Su diagnóstico se apoya en biomarcadores, como la ferritina y saturación de transferrina, biopsias hepáticas y estudios genéticos. El tratamiento principal son las flebotomías regulares con el propósito de disminuir el exceso y mantener los niveles de hierro.

Palabras clave: Biomarcadores, hemocromatosis, hepcidina, hierro, transferrina.

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis is a disease with autosomal recessive inheritance characterized by excess and deposition of iron, it is caused by mutations in genes involved with iron metabolism such as HFE. It can go unnoticed for decades, when it manifests itself the initial symptoms are non-specific and as it progresses it can cause multiorgan compromise as a consequence of iron deposits. Its diagnosis is based on biomarkers, such as ferritin and transferrin saturation, liver biopsies and genetic studies. The main treatment is regular phlebotomies with the purpose of reducing the excess and maintaining iron levels.

Key words: Biomarkers, hemochromatosis, hepcidin, iron, transferrin.

RECIBIDO: 17 de enero de 2024.

ACEPTADO: 28 de marzo de 2024.

Carrera-Sanabria AM. Fisiopatología y biomarcadores de la hemocromatosis hereditaria. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):88-93.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad sistémica que se caracteriza por una sobrecarga de hierro en la circulación, acumulación en tejidos y disfunción multiorgánica, debido a mutaciones en genes que codifican proteínas involucradas en la absorción gastrointestinal de este.¹⁻³ El término fue usado por primera vez por el patólogo alemán Von Recklinghausen en 1889, quien observó tejidos con una pigmentación oscura anormal en necropsias lo cual atribuyó a problemas en los factores de la coagulación.³⁻⁵

La causa más común es una mutación C282Y en el gen HFE con herencia autosómica recesiva, es conocida como hemocromatosis clásica y se presenta exclusivamente en individuos caucásicos.^{1,6,7} Se han descrito otras mutaciones como el gen HAMP que codifica la hepcidina, HJV o HFE2 los cuales codifican para la hemojuvelina, el TRF2 la proteína receptora de transferrina 2 y el FPN1 la ferroportina.² Estas mutaciones se presentan de igual forma en individuos caucásicos y no caucásicos e independientemente del gen afectado, la mutación resulta en una deficiencia de la hormona hepcidina, la cual es indispensable para el metabolismo del hierro.⁶

La enfermedad puede pasar desapercibida, ya que los pacientes permanecen asintomáticos por 30 a 40 años.⁶⁻⁸ Los primeros síntomas que se manifiestan son debilidad, laxitud, pérdida de peso, oscurecimiento de la piel, dolor abdominal y pérdida de la libido.^{9,10}

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta el porcentaje de saturación de la transferrina, los niveles de ferritina y hierro en suero.⁷ Los biomarcadores, como la ferritina y la transferrina, son herramientas útiles para el diagnóstico de enfermedades, por esto en esta revisión se abordará la fisiopatología de la hemocromatosis hereditaria y los biomarcadores que pueden encaminar su diagnóstico.

FISIOPATOLOGÍA

La absorción del hierro proveniente de la dieta se realiza en la segunda porción del duodeno en la forma hemo, la cual está presente en carnes y pescado; y la forma no hemo que se encuentra en vegetales y cereales, aunque solo alrededor del 10% se absorbe.^{3,4,6,11} Mantener la homeostasis de este elemento en el plasma es muy importante, pues es la forma biodisponible para las células y además un exceso de hierro puede ser tóxico y llevar a la muerte.^{6,12}

El primer paso en la absorción intestinal es la reducción de hierro férrico a ferroso mediante el citocromo duodenal b, seguido de su transporte al interior del enterocito por el transportador de metales divalentes 1 DMT1 que se encuentra en su membrana

apical.⁴ En otras células la entrada de hierro está mediada por los receptores de transferrina TfR y TrF2 que se ubican en su membrana y se expresan según las necesidades fisiológicas de hierro. Posteriormente se dirige hacia el plasma por medio del transportador ferroportina (FPN1) en la membrana basolateral.¹

Los macrófagos y enterocitos son los principales contribuyentes a los niveles séricos de hierro, lo obtienen mediante la fagocitosis de eritrocitos senescentes y la absorción desde el lumen intestinal, respectivamente, es por esto que en estas células se presenta una alta expresión de FPN1.⁶ Este transportador está asociado a la hefastina, una proteína que oxida el hierro nuevamente para que pueda unirse a la transferrina y sea transportado a donde se requiere o almacena.^{1,12}

La transferrina es una glicoproteína que realiza el transporte plasmático de Fe, mediante dos sitios de unión específicos para este. La interacción entre esta proteína y su receptor está mediada por otras dos proteínas que conforman un heterodímero, la HFE y la β 2-microglobulina.^{1,13}

Aunque aún no se conoce exactamente su función, proteína HFE también está involucrada en la síntesis del principal regulador del hierro, la hepcidina.¹⁴ Esta es una hormona es una hormona peptídica secretada por los hepatocitos, que se une a FPN1 y hace que este se internalice, ubiquitine y degrade en la célula, como consecuencia se disminuye la liberación de hierro hacia la circulación.^{4,6,15,16}

La hemocromatosis hereditaria se caracteriza por niveles bajos de hepcidina, por lo que el control negativo sobre el transporte de hierro al plasma se pierde y como resultado aumenta la concentración plasmática de hierro y la saturación de la transferrina.^{6,17} Esto puede conducir a su depósito en los tejidos y la formación de radicales libres, que producen fibrosis, inactivación de enzimas, carcinogénesis y citotoxicidad.^{1,4,11,18-20}

MUTACIONES Y CLASIFICACIÓN

La hemocromatosis hereditaria se puede clasificar teniendo en cuenta si el gen afectado es el HFE o si es otro gen el que presenta la mutación.²¹

Cuando el gen mutado es HFE se denomina tipo 1 o clásica. Más de 20 mutaciones distintas en este gen han sido descritas, sin embargo, hay tres en específico que tienen mayor relevancia y que permiten agrupar la hemocromatosis tipo 1 en tres subtipos: 1A, 1B y 1C.^{4,22}

En la hemocromatosis tipo 1A la mutación responsable es la C282Y, alrededor de un 80%-90% de los pacientes con hemocromatosis son homocigotos para esta mutación.^{1,4,23,24} El resultado

de esta mutación es la ruptura de un puente disulfuro, por lo que la proteína HFE no se puede unir a la β 2-microglobulina y tampoco expresarse en la membrana de la célula.²³

La hemocromatosis 1B es causada por el genotipo C282Y/H63D heterocigótico.^{1,23} A pesar de la mutación, la proteína HFE se expresa en la membrana de la célula y su unión con la β 2-microglobulina y el receptor de transferrina no se ve afectado, por lo que se pueden presentar elevaciones en los niveles de hierro, saturación de transferrina y ferritina sérica, aunque poco significativas. Incluso en conjunto con la mutación C282Y no es común que se alcance un exceso significativo de hierro, sin embargo, otros factores como el consumo de alcohol y el virus de hepatitis B, pueden llevar a que se desarrolle una sobrecarga clínica de hierro.^{1,4,23,25,26}

El subtipo 1C se relaciona con la mutación S65C. Esta mutación puede llevar a niveles aumentados de ferritina y hierro, pero no se ha asociado con exceso de depósitos de hierro en tejidos.^{1,4,23,27}

Las mutaciones que no afectan al gen HFE conforman las categorías 2, 3 y 4 y tienen una menor prevalencia.⁴ La categoría tipo 2 se denomina hemocromatosis juvenil, a su vez se divide en los subgrupos 2A y 2B asociados respectivamente con mutaciones en los genes HJV que codifica la hemojuvelina y HAMP que codifica la hepcidina.⁴ El tipo 2 es considerada la forma más severa de la enfermedad, cursa con arritmias, fallas cardíacas, disfunciones endocrinas y puede llevar a la muerte si no es tratada a tiempo, por el compromiso cardíaco que genera.¹ La categoría 3 se presenta por mutaciones en el gen TRF2, que codifica el receptor de transferrina 2. En todas las formas anteriormente mencionadas se desarrolla una deficiencia de hepcidina.⁴

La categoría 4 también se conoce como enfermedad de la ferroportina y es la única variante de hemocromatosis con herencia autosómica dominante, se da por mutaciones en el gen del transportador de ferroportina 1, SLC40A1. En esta forma el responsable de la enfermedad no es una alteración de la producción de hepcidina, sino una disminución en la función de FPN1 que lleva a una retención de hierro en la célula y como consecuencia bajos niveles séricos de hierro. En el subtipo 4B hay exceso de hierro debido al desarrollo de resistencia de FPN a la hepcidina.^{4,28,29}

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la prevalencia de la hemocromatosis hereditaria ligada a mutaciones del gen HFE es de un caso en 200 a 400 personas en Estados Unidos, Australia y Europa, como consecuencia de migraciones europeas.^{4,23,30,31}

Se presenta con mayor frecuencia en personas caucásicas con ascendencia del norte de Europa y tiene una prevalencia mucho

menor en caucásicas que presentan una ascendencia distinta, como mediterránea o Europa oriental.³² Además se presenta más en hombres que en mujeres con una relación de 3 a 1, ya que factores como la menstruación y el embarazo no permiten que se acumulen cantidades elevadas de hierro.^{4,23}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hemocromatosis pueden permanecer asintomáticos por varias décadas, alrededor del 70% de los pacientes comienzan a presentar síntomas a los 40-60 años de edad.⁶ Se han descrito cuatro estadios clínicos para los homocigóticos C282Y.^{7,30,33}

1. Predisposición genética a la sobrecarga férrica, sin ninguna anomalía clínica ni bioquímica, con excepción de un aumento aislado de la saturación de transferrina.
2. Evidencia bioquímica de sobrecarga de hierro por la elevación de la ferritina, pero sin manifestaciones clínicas.
3. Síntomas clínicos tempranos e inespecíficos, como astenia, artralgias y fatiga.
4. Lesiones orgánicas derivadas de la acumulación de hierro, como cirrosis hepática, miocardiopatía, diabetes mellitus y artritis destructiva.

Los síntomas iniciales, cuando aún no hay daño orgánico por acumulación de hierro, son inespecíficos como debilidad, fatiga, letargo, síntomas de diabetes mellitus pérdida de peso y de la libido.^{7,18,30,34}

Los síntomas específicos aparecen cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados y hay daño en los órganos, como hepatomegalia, insuficiencia congestiva cardíaca, arritmias, hiperpigmentación dérmica por los depósitos de hierro y melamina, pérdida de vello, cirrosis hepática, afectación pancreática, esplenomegalia, telangiectasias, ascitis, artritis, coiloniquia, ictericia, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hiposuprarrenalismo e hipogonadismo por una disminución de la producción de gonadotropinas en los ejes hipotálamo-hipófisis causado por los depósitos de hierro.^{18,29,30,35}

También pueden presentar complicaciones neurológicas como deterioro cognitivo, dificultades para caminar, ataxia cerebelosa y disfunción extrapiramidal, por depósitos de hierro en los ganglios basales.³⁰

En general el primer y principal órgano afectado es el hígado, alrededor del 95% de los pacientes sintomáticos cursan con hepatomegalia y el carcinoma hepatocelular es la causa más frecuente en los pacientes tratados está presente en el 30% de los pacientes cirróticos, por esta razón es esencial un diagnóstico y tratamiento oportunos.^{7,20,36}

DIAGNÓSTICO Y BIOMARCADORES

Inicialmente el diagnóstico es orientado por la anamnesis y los signos del paciente, la combinación de hepatomegalia, pigmentación cutánea, diabetes mellitus, cardiopatía e hipogonadismo sugieren hemocromatosis. Sin embargo, en ocasiones se puede presentar exceso de hierro sin ninguna o sólo una de estas manifestaciones, por lo que es importante indagar sobre los antecedentes personales y familiares del paciente para descartar una sobrecarga de hierro secundaria a otros factores como procesos inflamatorios, neoplasias, síndrome metabólico o que aumentan la absorción de este elemento, como el consumo de alcohol, la ingesta y consumo de ácido ascórbico.⁷

Para confirmar el diagnóstico de hemocromatosis se requiere en primer lugar un análisis de laboratorio, que en conjunto se denominan cinética del hierro.³⁰ Niveles de hierro sérico mayores a 150 µg/dL, saturación de transferrina mayor a 45% o una ferritina sérica mayor a 400 µg/dL son sugestivos de hemocromatosis cuando se presenta uno o varios en dos ocasiones separadas en un mínimo de tres meses.²³ También se realizan pruebas genéticas de PCR que demuestren la presencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE, a los pacientes y sus familiares de primer grado de consanguinidad.^{7,23}

Si un paciente tiene exceso de hierro y mutaciones confirmadas puede ser diagnosticado directamente con hemocromatosis, sin embargo, hay individuos con la enfermedad que no presentan la sobrecarga o tiene mutaciones distintas a las del gen HFE.³⁷

Se puede realizar una resonancia magnética o una biopsia hepática si la ferritina sérica es mayor de 1.000 µg/dL, hay hepatomegalia o las enzimas se encuentran alteradas para confirmar la acumulación y depósitos de hierro en los tejidos.^{23,37} La biopsia sólo es positiva cuando la enfermedad es avanzada y dado que es un procedimiento invasivo, se realiza para valorar el grado de lesión hepática.^{37,38} A esta biopsia se le aplica la tinción de Prusia de Perls para estimar los depósitos de hierro, existen cuatro grados y se considera el diagnóstico cuando el resultado obtenido se encuentra en los grados 3 o 4.^{37,39,40}

La utilidad de la biopsia hepática recae en que es el único método confiable para descartar la presencia de cirrosis, el cual es el factor principal que dirige el pronóstico y riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular.⁷ Además la biopsia permite medir el hierro hepático por gramo de peso de hígado seco, los valores normales se encuentran por debajo de 1.500 µg/g mientras que en la hemocromatosis puede aumentar a valores superiores a 10.000 hasta 30.000 µg/g.³⁷ Otro parámetro utilizado en el diagnóstico es el índice de hierro hepático, si es mayor a 1,9 es indicativo de hemocromatosis.³⁷ Una alternativa no invasiva para la biopsia hepática es una resonancia magnética, que también permite ob-

servar los depósitos de hierro los cuales se aprecian de un color más oscuro en la imagen.^{37,41,42}

TRATAMIENTO

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) estableció que todos los pacientes con hemocromatosis que presenten un exceso de hierro confirmado deben someterse a flebotomías regulares, con el fin de eliminar el exceso de hierro hasta que los depósitos disminuyan y mantenimiento de los órganos lesionados.^{23,38}

En cada flebotomía se extraen 500 ml de sangre, los cuales poseen alrededor de 200 a 250 mg de hierro, en pacientes cuya enfermedad es avanzada se realiza este procedimiento dos veces a la semana, usualmente uno a dos años, hasta que la concentración sérica de ferritina alcance valores inferiores de 50-100 µg/L.⁴³ Una vez hayan disminuido, se debe continuar realizando las flebotomías para mantener los niveles por debajo de 50-100 µg/L, generalmente una cada tres meses es suficiente, sin embargo, es importante monitorear los niveles séricos para evitar que el paciente adquiera una deficiencia de hierro secundaria a un tratamiento excesivo.^{7,37}

En caso de anemia crónica, acceso venoso limitado o discomfort que no permita realizar flebotomías, se usan quelantes de hierro como la deferoxamina, que elimina de 10 a 20 mg/día, sin embargo, pueden tener efectos adversos como toxicidad ótica, eritema, anomalías gastrointestinales y de función renal.^{7,30,45} Los pacientes con una cirrosis descompensada pueden ser candidatos para trasplantes de hígado, sin embargo la tasa de supervivencia es menor que en pacientes que lo requieren por otras enfermedades hepáticas, las complicaciones cardíacas e infecciones fúngicas son las principales causas de muerte tras el trasplante.⁴⁶⁻⁵⁰

REFERENCIAS

1. Zúñiga Cabrera A, Orera Clemente MA. Genética de las sobrecargas férricas [Genetics of iron overload]. *An Med Interna*. 2002; 19(4):195-201.
2. Andrews NC, Fleming MD, Levy JE. Molecular insights into mechanism's of iron transport. *Curr Opin Hematol*. 1999; 6(2):61-4. DOI: 10.1097/00062752-199903000-00001.
3. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1763(7):700-10. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.05.013.
4. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(8):1202-1218. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315.
5. Altes-Hernández, A. Hemocromatosis. Nuevos aspectos clínicos y diagnósticos. *Gac Med Bilbao*. 2008; 105(4):148-152. DOI: 10.1016/S0304-4858(08)74633-X
6. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren

- CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1):18016. DOI: 10.1038/nrdp.2018.16.
7. Powell LW, Frazer DM. Hemocromatosis. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, *et al.* Harrison. Principios de medicina interna. 21 ed. McGraw-Hill; 2022.
 8. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, *et al.* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996; 13(4):399-408. DOI: 10.1038/ng0896-399.
 9. Fleming RE, Britton RS, Waheed A, Sly WS, Bacon BR. Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2005; 25(4):411-9. DOI: 10.1055/s-2005-923313.
 10. Loréal O, Ropert M, Mosser A, Déhais V, Deugnier Y, David V, Brissot P, Jouanolle AM. Physiopathologie et génétique de l'hémochromatose HFE de type 1 [Pathophysiology and genetics of classic HFE (type 1) hemochromatosis]. *Presse Med*. 2007; 36(9 Pt 2):1271-7. French. DOI: 10.1016/j.lpm.2007.03.038.
 11. Katsarou MS, Pappasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam Horm*. 2019; 110:201-222. DOI: 10.1016/bs.vh.2019.01.010.
 12. Martínez LM, Gallego D, Ramírez S, *et al.* Metabolismo del hierro. En: Martínez LM, Gallego D, Ramírez S, *et al.* Hematología. Medellín: Universidad Pontificia Bolivariana; 2016. p. 67-77
 13. Waheed A, Parkkila S, Saarnio J, Fleming RE, Zhou XY, Tomatsu S, *et al.* Association of HFE protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 16; 96(4):1579-84. DOI: 10.1073/pnas.96.4.1579.
 14. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene*. 2015 15; 574(2):179-92. DOI: 10.1016/j.gene.2015.10.009.
 15. Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z, Beaumont-Epinette MP, Loreal O, Jouanolle AM, Brissot P. Non-HFE hemochromatosis: pathophysiological and diagnostic aspects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38(2):143-54. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.11.003.
 16. del Castillo Rueda A, de Portugal Alvarez J. Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro [Hepcidin, a new protein of body iron homeostasis]. *An Med Interna*. 2003; 20(12):605-6.
 17. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003 Aug 1; 102(3):783-8. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0672.
 18. Murphree CR, Nguyen NN, Raghunathan V, Olson SR, DeLoughery T, Shatzel JJ. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Vox Sang*. 2020; 115(4):255-262. DOI: 10.1111/vox.12896.
 19. Elsayed ME, Sharif MU, Stack AG. Transferrin Saturation: A Body Iron Biomarker. *Adv Clin Chem*. 2016; 75:71-97. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.03.002.
 20. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2010 22; 116(3):317-25. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261875.
 21. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol*. 2016; 175(5):759-770. DOI: 10.1111/bjh.14376.
 22. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016 13; 388(10045):706-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01315-X.
 23. Cervera García, I. Hemocromatosis tipo I. Patogenia y diagnóstico. *Medisur*. 2012; 12(2):50-57.
 24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022; 77(2):479-502. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033.
 25. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA, Hewett DG, Lincoln DJ, Anderson GJ, *et al.* The clinical relevance of compound heterozygosity for the C282Y and H63D substitutions in hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(11):1403-10. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.07.009.
 26. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, *et al.* HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009; 50(1):94-101. DOI: 10.1002/hep.22972.
 27. Le Gac G, Férec C. The molecular genetics of haemochromatosis. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13(11):1172-85. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201490.
 28. Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Edwards JP, *et al.* Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin. *Blood*. 2005 1; 106(3):1092-7. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0561.
 29. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, *et al.* EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016;24(4):479-95. DOI: 10.1038/ejhg.2015.128.
 30. Murillo-Godínez G. Hemocromatosis. *Med Int Mex*. 2019;35(6):896-905. DOI: 10.24245/mim.v35i6.2693
 31. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet*. 2007 1;370(9602):1855-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61782-6.
 32. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, *et al.* Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008 17; 358(3):221-30. DOI: 10.1056/NEJMoa073286.
 33. del Castillo Rueda A, López-Herce Cid JA, de Portugal Alvarez J. Hemocromatosis hereditaria. Diagnóstico clínico: manifestaciones precoces, procesos relacionados y formas atípicas. *An Med Interna*. 2002; 19(5):251-6.
 34. Janssen MCH, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23(2):171-83. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.02.004
 35. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Loréal O. Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med*. 2011; 17(12):707-13. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.07.004.
 36. Barton JC. Hemochromatosis and iron overload: from bench to clinic. *Am J Med Sci*. 2013; 346(5):403-12. DOI: 10.1097/MAJ.000000000000192.
 37. Sánchez Ayala JJ, Marne Santamaría D, Marcaide Ruiz de Apokada, MA. Hipótesis profesional de la hemocromatosis. *Med Segur Trab*.

- 2010; 56(109):165-185
38. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(1):328-43. DOI: 10.1002/hep.24330.
 39. Barton JC. Hemochromatosis and iron overload: from bench to clinic. *Am J Med Sci*. 2013; 346(5):403-12. DOI: 10.1097/MAJ.000000000000192.
 40. Crudo C, Erramouespe B, Sueldo E, Arias M. Tinción de hierro medular. Coloración de Perls. *Hematología*. 2016; 20(2):243-6
 41. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebillé V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004 31; 363(9406):357-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15436-6.
 42. Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, Rodstein MA, Baroni RH, Rocha MS, Cerri GG. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics*. 2009;29(6):1575-89. DOI: 10.1148/rg.296095511.
 43. Swinkels DW, Jorna AT, Raymakers RA. Synopsis of the Dutch multidisciplinary guideline for the diagnosis and treatment of hereditary haemochromatosis. *Neth J Med*. 2007; 65(11):452-5.
 44. Xu Y, Alfaro-Magallanes VM, Babitt JL. Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders. *Br J Haematol*. 2021; 193(5):882-893. DOI: 10.1111/bjh.17252.
 45. Nagler M, Gregor M, Wuillemin WA. Iron chelation with deferasirox in two patients with HFE hemochromatosis and chronic anemia. *Acta Haematol*. 2011; 126(2):119-21. DOI: 10.1159/000328039. Epub 2011 Jun 10.
 46. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis*. 2015; 19(1):187-98. DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.011.
 47. Limdi JK, Crampton JR. Hereditary haemochromatosis. *QJM*. 2004; 97(6):315-24. DOI: 10.1093/qjmed/hch065.
 48. Farrell FJ, Nguyen M, Woodley S, Imperial JC, Garcia-Kennedy R, Man K, Esquivel CO, Keeffe EB. Outcome of liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Hepatology*. 1994;20(2):404-10.
 49. Kowdley KV, Hassanein T, Kaur S, Farrell FJ, Van Thiel DH, Keeffe EB, Sorrell MF, Bacon BR, Weber FL Jr, Tavill AS. Primary liver cancer and survival in patients undergoing liver transplantation for hemochromatosis. *Liver Transpl Surg*. 1995; 1(4):237-41. DOI: 10.1002/lt.500010408.
 50. Tung BY, Farrell FJ, McCashland TM, Gish RG, Bacon BR, Keeffe EB, Kowdley KV. Long-term follow-up after liver transplantation in patients with hepatic iron overload. *Liver Transpl Surg*. 1999; 5(5):369-74. DOI: 10.1002/lt.500050503.