

Hemocromatosis: actualización clínica y diagnóstica

Hemochromatosis: clinical and diagnostic update

Laura Marcela Arias-Agudelo¹ , Jairo Alonso Mesa-Arango² ,
Catalina Franco-Alzate³ , Vanessa Santiago-Pacheco⁴ 

Resumen. La hemocromatosis es un desorden en el cual la sobrecarga progresiva de hierro puede llevar a complicaciones sistémicas con gran morbimortalidad. Es una entidad clinicopatológica, con múltiples genes comprometidos y una fisiopatología común, con una expresión clínica y fenotípica variable, que depende de múltiples factores, tanto individuales como ambientales. Para su diagnóstico y seguimiento adecuado es necesario tener en cuenta elementos clínicos, bioquímicos y moleculares. En esta revisión, se presentan las generalidades de la hemocromatosis, además de sus mecanismos fisiopatológicos y moleculares, teniendo en cuenta su valor para el diagnóstico de la enfermedad. Adicionalmente, se describe la clasificación y un algoritmo diagnóstico propuestos recientemente por grupos de trabajo de expertos, así como las opciones de manejo y seguimiento de los pacientes con hemocromatosis.

Palabras clave: hemocromatosis, proteína HFE, sobrecarga de hierro, ferritina, cirrosis, flebotomía.

Abstract. Hemochromatosis is a disorder in which progressive iron overload may lead to systemic complications with potential morbidity and mortality. It is a clinicopathologic entity that involves multiple genes and common pathophysiology, and has a variable clinical and phenotypic expression that depends on several individual and environmental factors. To make the diagnosis and perform a proper follow-up, clinical, biochemical, and molecular elements must be considered. This review aims to present the general characteristics of hemochromatosis, its molecular and pathophysiologic mechanisms, and their significance in the diagnosis of this disorder. In addition, a new classification and a proposed diagnostic algorithm

¹ Microbióloga y Bioanalista, MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

² Microbiólogo y Bioanalista, PhD en Biología, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

³ Médica, Especialista en Patología. Directora Médica, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

⁴ Médica, Especialista en Patología, Laboratorio Clínico Hematológico. Profesora Auxiliar, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: vsantiago@hematologico.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2023;27:229-244. <https://doi.org/10.36384/01232576.656>.

Recibido el 16 de mayo de 2023; aceptado el 5 de junio de 2023. Editora Médica Colombiana S.A., 2023[®].

by an expert working group are described, as well as management and follow-up options for patients with hemochromatosis.

Keywords: hemochromatosis, HFE protein, iron overload, ferritin, cirrhosis, phlebotomy.

Introducción

Los síntomas clásicos asociados a la hemocromatosis (HC) fueron inicialmente descritos en el siglo XIX por los médicos franceses Trosseau y Troisier [1]. Hubo de pasar más de tres décadas para que, en 1889, la condición fuera denominada "Hemocromatosis", nombre acuñado por el patólogo alemán von Recklinghausen [2]. Inicialmente, se asociaba la tríada de hiperpigmentación cutánea, cirrosis y diabetes mellitus con el consumo de alcohol, sin embargo, en 1935, Sheldon revisó todos los casos publicados hasta el momento, y determinó que el exceso de hierro era la etiología de la tríada y de la intoxicación de los órganos, sugiriendo además, la naturaleza hereditaria de la hemocromatosis [3]. En 1976 se descubrió la relación de la enfermedad con el antígeno leucocitario HLA-A*03 o sus haplotipos A*03-B*07 o A*03-B*14 [4]. Pero no fue hasta 1996, que se anunció el descubrimiento de la mutación patogénica p.C282Y sobre una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I), demostrándose dicha mutación en la mayor parte de los pacientes con HC [5]. A partir de este descubrimiento y teniendo en cuenta la variabilidad de la presentación y penetrancia clínica de la mutación, se han descrito posteriormente numerosos genes involucrados en la patogénesis de la enfermedad, que afectan su fenotipo clínico [6].

La HC es una enfermedad con prevalencia variable, siendo mayor en personas de países del norte de Europa y

sus descendientes [7]. Entre estas poblaciones hay una alta prevalencia de homocigocidad para p.C282Y (hasta 5 por cada 1.000 individuos) [8]; sin embargo, esta mutación muestra una penetrancia baja, y hasta el momento ha sido difícil predecir cuáles pacientes van a presentar daño de órgano blanco.

Es de resaltar que los diversos tipos de HC se consideran una misma entidad clinicopatológica [8], ya que surgen en un mismo evento fisiopatológico, asociado a la incapacidad de las células para absorber el hierro y mantener en equilibrio las concentraciones de hierro en el torrente sanguíneo, a causa de diferentes alteraciones genéticas subyacentes; en consecuencia, y debido a la naturaleza genética previamente caracterizada de la enfermedad, se ha sugerido que no es necesario usar calificativos como "hereditaria", "genética" o "primaria" [9].

En esta revisión, teniendo en cuenta la importancia del diagnóstico de la HC, se presentan sus generalidades, mecanismos fisiopatológicos y moleculares. Adicionalmente, se describe la clasificación y un algoritmo diagnóstico propuestos recientemente por grupos de trabajo de expertos, así como las opciones de manejo y seguimiento de los pacientes con HC.

Aspectos clínicos

Los pacientes con hemocromatosis suelen ser asintomáticos, en especial

cuando la enfermedad se presenta antes de los 40 años. En mujeres en edad fértil, la menstruación retrasa la acumulación de hierro, y así mismo, la manifestación de la enfermedad [10]. Los síntomas tempranos son generales e inespecíficos. Raras veces se observa la tríada clásica de cirrosis, diabetes y pigmentación de la piel, comúnmente llamada "diabetes bronceada" [11], que indican enfermedad avanzada.

Las características clínicas de la HC varían de acuerdo a los órganos y tejidos en los cuales se da la acumulación de hierro. Hígado, páncreas, corazón, piel, hipófisis, gónadas y articulaciones son los más comúnmente afectados y asociados a manifestaciones clínicas como cirrosis, letargia, hiperpigmentación de la piel, disminución de la libido, atrofia testicular, diabetes, dolor abdominal y artralgias, entre otras (**figura 1**) [12]. Además de estos factores, la presentación clínica de la HC depende de variables como el sexo, la edad, factores genéticos y/o epigenéticos.

Clasificación

La HC se ha clasificado históricamente en subtipos basados en cuál proteína de la homeostasis del hierro está mutada [13]; con un esquema alfanumérico que refleja la cronología en la descripción de la relación genotipo/fenotipo [14] (**tabla 1**). Esta clasificación, que aparentemente abarca de manera amplia las características moleculares de la HC, presenta algunas inconsistencias y limitaciones. Una de ellas está relacionada con la escasa aplicabilidad de esta clasificación a la práctica clínica, debido a que no cubre completamente la complejidad molecular de la enfermedad, ya que no todos los casos de HC logran ser clasificados molecularmente y permanecen sin asociación a uno de los genes ya

descritos. Lo anterior, sugiere la posibilidad de que aún hay genes involucrados con la HC que no han sido identificados y que podrían tener un rol fundamental en el manejo clínico de la enfermedad. Adicionalmente, debido a que la mayoría de pruebas se basa en la identificación de las variantes alélicas asociadas al gen *HFE*, y la baja disponibilidad de pruebas moleculares de primer nivel para el estudio de los genes y mutaciones de baja frecuencia a nivel mundial, se pueden presentar dificultades para el manejo clínico apropiado [9].

El grupo de trabajo BIOIRON de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Biología y Medicina del Hierro, propuso en 2022 una clasificación que abarca y tiene en cuenta tanto las características clínicas como la complejidad molecular de la HC (**tabla 2**). Entre los cambios más significativos está la exclusión de la enfermedad de ferroportina (tipo 4A), ya que se considera en la actualidad una entidad con características clínicas, bioquímicas y patológicas que no cumple los criterios definitorios de HC [15]. Por otra parte, el grupo BIOIRON clasifica la HC en diferentes categorías en respuesta al patrón molecular identificado, teniendo en la primera categoría la mayoría de los casos de HC, con mutaciones detectadas en el gen *HFE*, ya sean de tipo homocigoto y/o heterocigoto. En la segunda categoría, se presentan todos los pacientes diagnosticados con HC y que evidencian variantes alélicas en genes poco frecuentes. Por otro lado, en la tercera categoría, se agrupan los pacientes con doble heterocigosidad u homocigosidad simultánea en genes diferentes, ya sea *HFE* o genes alternativos. En última instancia, se agrupan los casos de HC no definidos molecularmente, en los cuales no se obtuvo genotipificación positiva para ninguna de las variantes previamente definidas [9].

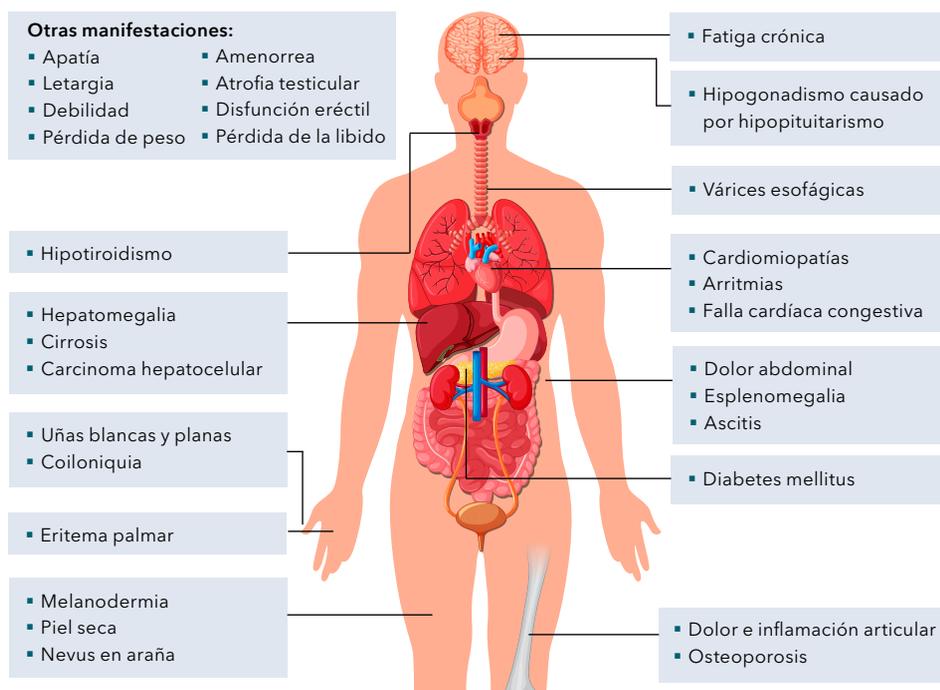


Figura 1. Signos y síntomas de la hemocromatosis.

Aspectos genéticos y fisiopatológicos

Las causas primarias de la HC, generalmente están asociadas con anomalías hereditarias de las proteínas implicadas en el transporte y la regulación del hierro. La HC fue descrita a finales del siglo XIX, sin embargo, solo hasta el año 1996, la identificación del gen *HFE* ligado al complejo mayor de histocompatibilidad en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), permitió un mejor entendimiento del mecanismo de regulación del hierro y confirmar la naturaleza hereditaria de la HC [16,17].

En su fisiopatología, las mutaciones en el gen *HFE* son el factor genético más relevante, dada su función relacionada con la expresión de hepcidina, la hormona primaria en la regulación de la absorción del hierro (**figura 2**). En

condiciones fisiológicas, ante niveles elevados de hierro, la hepcidina reduce tanto su absorción intestinal como su liberación por parte de los macrófagos. En presencia de una proteína *HFE* anormal, se reduce la expresión de hepcidina, teniendo como consecuencia una absorción excesiva de hierro en el tracto gastrointestinal [18].

El gen *HFE* que codifica para la proteína de membrana *HFE* (similar a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I), permite la síntesis de una proteína con capacidad de unión a la beta 2 microglobulina ($\beta 2M$), la cual es considerada el factor genético más relevante de la HC asociada a *HFE*, dadas sus funciones relacionadas con la absorción del hierro [1]. Las variantes alélicas en el gen *HFE* explican la mayoría de los casos fenotípicos de la HC, y son consideradas frecuentes

Tabla 1. Categorías de la hemocromatosis. Tomada y adaptada de [14]

Clasificación	Genes comprometidos	Tipo de herencia	Manifestaciones clínicas
Tipo 1A (homocigota)	<i>HFE</i> en 6p21.3 (p.C282Y)	Autosómica recesiva	Artropatía, hepatopatía, pigmentación cutánea, diabetes, disfunción endocrina, cardiomiopatía, hipogonadismo
Tipo 1B (heterocigota compuesta)	<i>HFE</i> en 6p21.3 (p.C282Y)/(p.H63D)	Autosómica recesiva	Artropatía, hepatopatía, pigmentación cutánea, diabetes, disfunción endocrina, cardiomiopatía, hipogonadismo
Tipo 1C	<i>HFE</i> en 6p21.3 (p.S65C)	Autosómica recesiva	Elevación en hierro sérico/ ferritina, sin evidencia de depósito tisular
Tipo 2A (juvenil)	<i>HJV</i> (hemojuvelina) en 1p21	Autosómica recesiva	Inicio más temprano (<30 años), prevalencia de cardiomiopatía e hipogonadismo
Tipo 2B (juvenil)	<i>HAMP</i> (hepcidina) en 19q13	Autosómica recesiva	Inicio más temprano (<30 años), prevalencia de cardiomiopatía e hipogonadismo
Tipo 3	<i>TFR2</i> (receptor 2 de transferrina) en 7q22	Autosómica recesiva	Artropatía, hepatopatía, pigmentación cutánea, diabetes, disfunción endocrina, cardiomiopatía, hipogonadismo
Tipo 4A (enfermedad de ferroportina)	<i>SLC40A1</i> en 2q32 (pérdida de función de ferroportina)	Autosómica dominante	Depósito de hierro en el bazo, menor tolerancia a flebotomías por desarrollo de anemia
Tipo 4B (enfermedad de ferroportina no clásica)	<i>SLC40A1</i> en 2q32 (ganancia de función/ no internalización de ferroportina)	Autosómica dominante	Fatiga, dolor articular

en población caucásica con ancestría genética europea, y de baja frecuencia o ausentes en población de regiones de América, Asia y África con amplia heterogeneidad étnica y racial [9].

A la fecha, se han descrito mutaciones asociadas con la regulación del equilibrio del hierro y con el desarrollo de HC en al menos 5 genes diferentes, incluido el gen *HFE* (**tablas 1 y 2, figura 2**). Estas mutaciones han sido identificadas en genes codificantes

para hemojuvelina (*HJV*), hepcidina (*HAMP*), receptor de la transferrina 2 (*TFR2*) y ferroportina (*SLC40A1*) [9,16,17]. Los diferentes tipos de HC son heredados en su mayoría con un patrón autosómico recesivo, a excepción de la HC asociada a las mutaciones en el gen de la ferroportina, las cuales pueden ser heredadas con un patrón autosómico dominante (**tabla 1**). Adicionalmente, estudios genéticos realizados en población sin antecedentes clínicos, han permitido

Tabla 2. Clasificación de la hemocromatosis propuesta por el grupo de trabajo BIOIRON. Tomada y adaptada de [9]

Categoría	Patrón molecular
Asociada al gen <i>HFE</i>	<ul style="list-style-type: none"> Homocigosidad para p.C282Y Heterocigosidad compuesta para p.C282Y con otra variante patogénica menos frecuente
No asociada al gen <i>HFE</i>	Variantes patogénicas poco frecuentes en genes "no <i>HFE</i> ": <ul style="list-style-type: none"> Asociada a <i>HJV</i> Asociada a <i>HAMP</i> Asociada a <i>TFR2</i> Asociada a <i>SLC40A1</i> (ganancia de función)
Digénica	Doble heterocigosidad o doble homocigosidad/heterocigosidad para mutaciones en 2 genes distintos asociados al metabolismo del hierro (<i>HFE</i> y/o no- <i>HFE</i>)
No definida molecularmente	Caracterización molecular no disponible luego de secuenciar genes conocidos (diagnóstico provisional)

definir la HC hereditaria como una entidad de penetrancia incompleta y variable en individuos con predisposición genética, los cuales frecuentemente presentan heterogeneidad en la severidad de las manifestaciones clínicas. La penetrancia y variabilidad clínica de la HC, puede ser explicada por la interacción de factores genéticos y ambientales que la transforman en una entidad de origen oligogénico y multifactorial [19,20].

Hemocromatosis asociada al gen *HFE*

La HC se caracteriza por un incremento inapropiado en la absorción de hierro en relación con las reservas normales, llevando a su acumulación en órganos parenquimatosos como el hígado y el páncreas. La mayoría de los casos de HC han sido asociados a mutaciones en el gen *HFE*. A la fecha, se conocen tres variantes alélicas o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés, *Single Nucleotide Polymorphism*), las cuales han sido relacionadas con la HC asociada a *HFE* (**tablas 1 y 2**). De estas variantes, solo la mu-

tación p.C282Y (exón 4; c.845G→A; rs1800562) y la mutación p.H63D (exón 2; c.187C→G; rs1799945) han sido significativamente correlacionadas con manifestaciones clínicas de HC. La mutación p.S65C (exón 2; c.193A→T; rs1800730) presenta una significancia clínica poco clara, en consecuencia, su implementación en la práctica médica aún es controversial [1,17,21]. Otras variantes de baja frecuencia han sido descritas en el gen *HFE*, sin embargo, no presentan una significancia clínica importante.

La mutación p.C282Y de penetrancia incompleta, ha sido descrita como la variante alélica de mayor frecuencia en pacientes con HC. La detección de esta variante en conjunto con síntomas consistentes con HC, le dan una mayor significancia en el contexto clínico de la enfermedad. La variante heterocigota de esta mutación, no conduce a un fenotipo de sobrecarga de hierro clínicamente significativo, a menos de que esté asociada a factores medioambientales o a la presencia de mutaciones en otros genes relacionados con HC. Por su parte, la variante homoci-

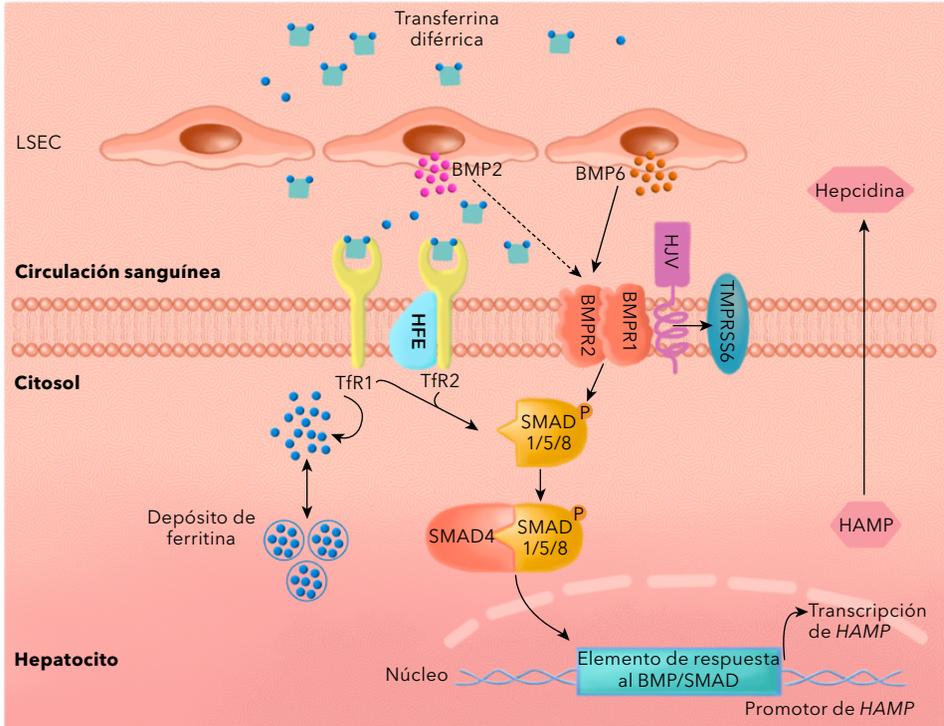


Figura 2. Regulación de la hepcidina por el hierro. El aumento de la saturación de la transferrina induce la transcripción de hepcidina a través de la vía de señalización de BMP (del inglés, *Bone Morphogenetic Proteins*)/SMAD (del inglés, *Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic*). La transferrina diférrica se une al receptor de la transferrina 2 (TfR2), mientras que BMP6 y BMP2, que son secretadas por las células endoteliales sinusoidales del hígado (LSEC), se unen a los receptores de BMP en los hepatocitos (BMPR 2 y 1). Estos eventos desencadenan la fosforilación del regulador SMAD1/5/8, el reclutamiento de SMAD4 y la translocación del complejo SMAD al núcleo para activar la transcripción de hepcidina al unirse al elemento de respuesta BMP/SMAD en el promotor del gen de la hepcidina (*HAMP*). La señalización eficiente del hierro requiere de la proteína HFE y del correceptor de BMP, la hemojuvelina (HJV), y está regulada negativamente por la serina proteasa matriptasa-2 transmembrana (TMPRSS6). Tomada y adaptada de [9].

gota p.C282Y ha sido asociada con enfermedad clínicamente significativa hasta en un 80 % a 95 % de los casos de HC. Los casos restantes de hemocromatosis asociada al gen *HFE* y no asociadas a la mutación homocigota, han sido relacionados principalmente con la presencia de las variantes alélicas heterocigotas p.C282Y/p.H63D presentes simultáneamente, lo cual se conoce como el componente heterocigoto de la HC [17].

Hemocromatosis no asociada al gen *HFE*

Las variantes alélicas presentes en genes codificantes para *HJV*, *HAMP*, *TFR2* y *SLC40A1*, también han sido relacionadas con la sobrecarga de hierro y HC, debido al rol que estos desempeñan en la cascada de expresión de la hepcidina (**tabla 2, figura 2**). Sin embargo, dada la baja frecuencia en que han sido identificadas, han sido descri-

tas como formas raras de la HC. Estas formas de HC son conocidas como enfermedad juvenil cuando están asociadas con variantes en los genes de *HJV* o *HAMP*, y como hemocromatosis de inicio en adultos cuando están asociadas con variantes en el gen *TFR2* (**tabla 2**). Adicionalmente, algunos casos raros de sobrecarga de hierro han sido relacionados con enfermedad de la ferroportina en sus formas clásicas y no clásicas (variantes en el gen *SLC40A1*), pero únicamente se describen como asociados a la HC cuando están ligados a variantes con ganancia en la función de exportación [22].

Finalmente, algunos casos de HC han sido asociados a la presencia de variantes alélicas simultáneas, tanto en genes *HFE* como *no-HFE*, y a variantes en otros genes (*FTL*, *DMT1* y *BMP6*). Sin embargo, se desconoce el impacto que estas variantes pueden tener como causa extendida de HC en la población general [23]. Adicionalmente, se requieren nuevos estudios para establecer la causalidad entre estas variantes alélicas y su efecto en la severidad de la sobrecarga de hierro [17,24].

Diagnóstico

La sospecha inicial de HC suele darse por características clínicas y anomalías bioquímicas [25]. Para el diagnóstico de hemocromatosis es necesario el incremento en el valor de los depósitos de hierro, que suelen solicitarse por elevación persistente de enzimas hepáticas, con o sin la presencia de síntomas; estos análisis a su vez orientarán la pertinencia de la realización de estudios genéticos [11].

La ferritina es una proteína principalmente intracelular que permite almacenar de manera segura el hierro, y se

encuentra normalmente en concentraciones en suero con valores que oscilan entre 30 $\mu\text{g/L}$ a 200 $\mu\text{g/L}$ en mujeres y 30 $\mu\text{g/L}$ a 300 $\mu\text{g/L}$ en hombres. Es una proteína que puede elevarse en diferentes condiciones clínicas como procesos inflamatorios, enfermedad hepática aguda o crónica, y en el síndrome metabólico [26]. Por su parte, la transferrina es una proteína extracelular transportadora de hierro, que se presenta en altas concentraciones en la sangre cuando las reservas de hierro en el cuerpo son bajas. Por último, el porcentaje de saturación de la transferrina, la medida más utilizada, se calcula como el índice entre el hierro sérico y la capacidad total de unión al hierro (TIBC), expresada en porcentaje. El valor normal oscila entre 20 % y 45 %. En la práctica clínica, este parámetro es menos solicitado; sin embargo, es más informativo frente a un posible diagnóstico de hemocromatosis, ya que un valor elevado refleja el incremento del hierro circulante debido a la producción insuficiente de hepcidina, y usualmente precede en años a la elevación de la ferritina sérica [13].

El valor de la ferritina sérica se correlaciona con los depósitos totales de hierro, e incluso valores superiores a 1.000 $\mu\text{g/L}$ junto con la elevación de las transaminasas y conteo plaquetario menor a 200.000/ μL , tienen valor predictivo positivo para cirrosis en un 80 %, así como mayor riesgo de mortalidad en pacientes con HC [12]. Encontrar un valor normal de ferritina y una saturación de la transferrina por debajo de 45 % tiene un valor predictivo negativo de 97 % para descartar sobrecarga de hierro [11]; sin embargo, dado el comportamiento fisiológico de ambas proteínas, se ha estimado que la presencia de hiperferritinemia con un valor normal de saturación de la transferrina, se asocia a incremento

en depósitos de hierro en menos del 10 % de los casos [27].

La expresión bioquímica de la enfermedad se da usualmente en estadios presintomáticos y la elevación de la saturación de la transferrina es el primer indicador de sobrecarga de hierro. La elevación de la ferritina sérica (>200 µg/L en mujeres y >300 µg/L en hombres) sin una explicación alternativa y con elevación de saturación de la transferrina (>45 %) llevan a la sospecha diagnóstica de la enfermedad, y sugieren la necesidad de realizar estudios mutacionales en el gen *HFE* independientemente de la presencia de sobrecarga parenquimatosa de hierro [9].

La biopsia hepática solía ser la prueba de oro para el diagnóstico de hemocromatosis, debido a que permite la valoración directa de los depósitos de hierro en hepatocitos; sin embargo, los estudios genéticos, el uso de la resonancia magnética y la elastografía hepática (Fibroscan), han desplazado esta prueba diagnóstica por ser una práctica invasiva [28]; los especímenes son procesados de manera convencional con tinción de rutina de hematoxilina-eosina, con cortes histológicos complementarios con tinción de tricrómico de Masson y azul de Prusia para evaluar los depósitos de hierro [12].

En la actualidad, los test moleculares han sido validados como las pruebas de referencia para confirmar el diagnóstico de HC y/o para predecir los niveles de riesgo asociados a la sobrecarga de hierro, relacionados con la presencia de mutaciones de herencia autosómica en al menos 5 genes; siendo el gen codificante para la proteína reguladora de hierro homeostática humana (*HFE*), el blanco molecular con mayor afectación [22].

Así pues, la genotipificación de *HFE* es el primer paso para la confirmación del diagnóstico o para descartar que el aumento en la absorción intestinal de hierro esté relacionado con polimorfismos de un solo nucleótido (SNP); el tamizaje de mutaciones en este gen es el estándar genético en la evaluación de pacientes en quienes se sospecha HC por motivos clínicos o por pruebas bioquímicas alteradas (**figura 3**) [14].

El estudio molecular del gen *HFE* se fundamenta en la genotipificación de tres variantes alélicas previamente descritas en pacientes diagnosticados con hemocromatosis: p.C282Y, p.H63D y p.S65C; la mayoría de los pacientes con HC portan genotipos mutantes homocigotos para p.C282Y o heterocigotos compuestos p.C282Y/p.H63D; también se han descrito variantes digénicas, ya sean con doble heterocigosidad o doble homocigosidad/heterocigosidad para mutaciones en 2 genes distintos (*HFE* y/o no-*HFE*) (**tabla 2**) [9]. La mayoría de los pacientes diagnosticados con HC relacionada con *HFE* se asocian ya sea con homocigosidad para p.C282Y o con heterocigosidad compuesta para p.C282Y/p.H63D, siendo este genotipo un factor de riesgo que predispone a formas moderadas de sobrecarga de hierro, cuando se asocia con otros factores de comorbilidad [22].

Es importante recalcar que la presencia de un genotipo homocigoto para p.C282Y no asegura la penetrancia clínica, ya que esta depende de factores ambientales, de estilo de vida y otros factores genéticos [29]; este fenotipo clínico se ve en 24 % a 43 % de los hombres y en 1 % a 14 % de las mujeres [25]. El daño en órgano blanco se ha visto en menos del 10 % de estos pacientes [30]. De igual manera, la presencia de heterocigosidad compues-

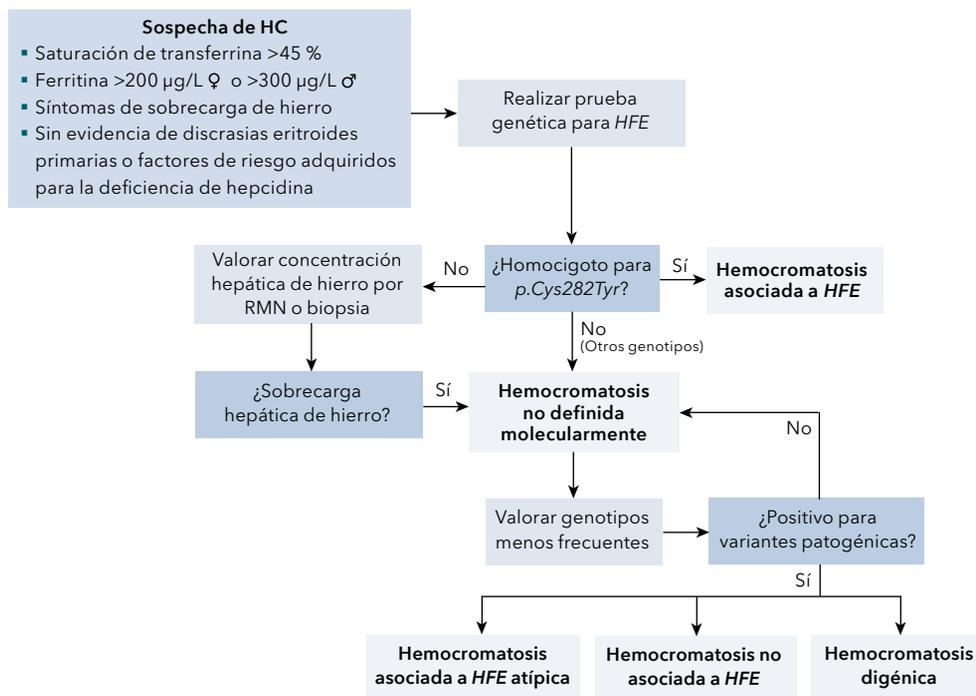


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de hemocromatosis propuesto por el grupo de trabajo BIOIRON*. RMN: resonancia magnética. Tomada y adaptada de [9].

*Nota: En este grupo de trabajo, tienen en cuenta la raza del individuo, ya que los pacientes con raza blanca y/o ascendencia del norte de Europa tienen una mayor frecuencia de la mutación p.C282Y con respecto a africanos y asiáticos, sin embargo, en el contexto colombiano, la ascendencia europea debido al mestizaje es frecuente, por lo que la prueba genética se recomienda al tener la sospecha clínica y bioquímica.

ta p.C282Y/p.H63D por sí sola no es diagnóstica de hemocromatosis, pero puede asociarse a sobrecarga de hierro cuando hay enfermedad hepática de otra índole asociada que pueda llevar a supresión adquirida de la hepcidina, como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), el consumo de alcohol y la infección por virus de la hepatitis C [31,32]. El fenotipo clínico es menos frecuente en estos pacientes, los cuales representan menos del 5 % de los casos de HC [12].

En general, en los laboratorios de diagnóstico molecular se analizan de forma rutinaria las variantes alélicas HFE

p.C282Y y p.H63D de forma simultánea, repercutiendo directamente en la optimización en los tiempos de respuesta para los pacientes [22]. Pese a que en algunos casos puntuales se opta por tener una política de análisis de p.H63D únicamente en la situación de pacientes clínicamente afectados y con heterocigosis p.C282Y, aún se considera que el tamizaje de p.H63D es necesario e importante, siempre y cuando se realice una redacción cuidadosa en los informes de resultados, los cuales deben contextualizarse, particularmente en pacientes no portadores de la mutación p.C282Y. La justificación más consistente para seguir rea-

lizando la genotipificación de p.H63D, es el mayor riesgo de sobrecarga de hierro en los pacientes heterocigotos compuestos p.C282Y/p.H63D [14,22].

En el caso de la variante p.S65C, en el entorno clínico se realizan pruebas genéticas de forma ocasional y en situaciones especiales, ya que la significancia clínica de dicha mutación no ha sido plenamente establecida, y por ende, no se relaciona directamente con el desenlace diagnóstico de HC, ya que tiene una alta frecuencia en la población normal con implicaciones clínicas inciertas [33,34].

Por otro lado, en la guía clínica sobre el manejo de la HC publicada en el año 2019 por el Colegio Estadounidense de Gastroenterología (ACG), se recomienda que las personas con la mutación p.H63D o p.S65C en ausencia de mutación p.C282Y, reciban asesoría genética, ya que no presentan un riesgo aumentado de sobrecarga de hierro [14].

Es importante tener en cuenta que cuando se desea establecer el diagnóstico de HC relacionada con *HFE*, el cribado genético de hermanos asintomáticos u otros familiares de primer grado es una estrategia exitosa para mejorar la detección de casos y el diagnóstico precoz [12,22]. No obstante, el análisis molecular de la población general no se recomienda debido a la baja penetrancia de la enfermedad y, por lo tanto, se hace necesario definir mejor los modificadores genéticos y factores ambientales que contribuyen a la sobrecarga de hierro y a la severa expresión clínica en estos individuos [35,36].

En pacientes con alta sospecha clínica de HC y con prueba genética negativa, debe considerarse la presencia de variantes alternativas en *HFE* o afectación de otros genes diferentes y que se

asocian a la regulación de hepcidina, ya que en este contexto, los pacientes suelen tener manifestaciones clínicas más severas y edad de presentación temprana de la enfermedad [22].

Debido al amplio número de genes con variantes alélicas asociadas con sobrecarga de hierro, y al incremento en las pruebas genéticas aplicadas a pacientes con los valores de ferritina y saturación de la transferrina aumentados, no solo se complican los abordajes para el diagnóstico de la HC, sino también, se lleva a la búsqueda innecesaria de defectos genéticos en individuos con condiciones comunes no hereditarias (hepatitis, consumo excesivo de alcohol, síndromes metabólicos y formas secundarias de sobrecarga de hierro), que se caracterizan por anomalías similares en la ferritina y/o la transferrina séricas. Es por esto que se deben evitar las pruebas de diagnóstico molecular sin una indicación clara, ya que se corre el riesgo de detección de alteraciones genéticas sin una consecuencia clínica apropiadamente establecida a la fecha [17].

Las pruebas genéticas para otros tipos de HC no relacionadas con el gen *HFE*, se encuentran ampliamente distribuidas en el medio, pero suelen ser más costosas y generalmente no son útiles en la mayoría de los entornos clínicos [37]. La HC relacionada con el gen *TFR2*, es clínicamente similar a la HC relacionada con el *HFE*, y puede sospecharse en cualquier paciente adulto con HC fenotípicamente probada, e incluso en pacientes más jóvenes en ausencia de homocigosis *HFE* p.C282Y [38]. Estudios de casos y controles han demostrado una asociación entre mutaciones en los genes que codifican la hemojuvelina (*HJV*) y la hepcidina (*HAMP*), con formas poco comunes de sobrecarga de hierro; sin embargo,

estos trastornos son muy raros y se requiere un mayor estudio para correlacionar la presencia de las mutaciones con el desenlace diagnóstico [37].

En cuanto a los enfoques metodológicos utilizados con mayor frecuencia en los análisis genéticos para el diagnóstico de la HC, se encuentran la PCR en tiempo real (qPCR), PCR/RFLP, PCR e hibridación inversa, y las técnicas de secuenciación. En la actualidad, la qPCR con posterior discriminación alélica es el método más comúnmente descrito en guías clínicas y literatura científica para la detección y la genotipificación de variantes alélicas *HFE* y no-*HFE*; sin embargo, la secuenciación de última generación es cada vez más accesible y permite el estudio de paneles de genes de forma simultánea [23].

Los estudios de secuenciación profunda en pacientes con HC favorecen la identificación de nuevos genes candidatos y revelan evidencia de nuevas mutaciones con penetrancia diferenciada; no obstante, se requieren análisis adicionales para determinar la contribución directa de estos hallazgos en las diferentes poblaciones evaluadas [23,39].

Factores pronósticos y enfermedades asociadas

La HC es una enfermedad multifactorial, con progresión paulatina desde la alteración bioquímica inicial hasta la alteración del órgano blanco [8], no obstante, sigue siendo imposible predecir cuándo o incluso si un paciente homocigoto para p.C282Y va a expresar el fenotipo de la enfermedad. Se ha concluido que, si bien la gran mayoría de ellos tienen evidencia bioquímica de sobrecarga de hierro, el daño de órgano blanco es menos común que en el pasado [40].

La presencia de la alteración genética y la proteína mutada es esencial, pero insuficiente como elemento aislado para el proceso patogénico asociado al amplio espectro de consecuencias patológicas y metabólicas de la HC. Muchos factores afectan la penetrancia de las variantes alélicas y la sobrecarga de hierro, algunos externos como la dieta y el abuso de alcohol, y otros no modificables, propios del individuo, como la edad, sexo y alteraciones genéticas asociadas [41,42].

El carcinoma hepatocelular es causante del 30 % de las muertes de los pacientes con HC, no obstante, es poco frecuente en pacientes no cirróticos, por lo que la detección temprana y el tratamiento de la sobrecarga de hierro son esenciales en la prevención de esta enfermedad [11].

Los pacientes con HC tienen mayor incidencia de condiciones autoinmunes que la población general (hasta un 14,9 %), siendo la más frecuente la tiroiditis de Hashimoto; la asociación con enfermedad autoinmune no ha demostrado una influencia negativa en la supervivencia de estos pacientes [43]. Se ha sugerido también un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson, sin embargo, la relación no es estadísticamente significativa [44].

Numerosos estudios han relacionado la presencia del polimorfismo p.H63D en *HFE* con incremento general en el riesgo de desarrollar tumores sólidos, como carcinoma colorrectal, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas o tumores ginecológicos [45]. Adicionalmente, la presencia de la variante p.C282Y se asocia con incremento general en el riesgo de desarrollar cáncer (carcinoma hepatocelular y cáncer de mama), y disminución en el riesgo de carcinoma colorrectal [46].

Manejo y seguimiento

El manejo primordial de los pacientes con HC se basa en la depleción de hierro, y el tratamiento de primera línea para lograrlo es la flebotomía terapéutica [23]. La flebotomía disminuye la acumulación de hierro al movilizarlo para la eritropoyesis [47], y si el tratamiento es iniciado antes del desarrollo de diabetes o cirrosis, disminuye de manera significativa la morbimortalidad [48].

Generalmente, la flebotomía es un procedimiento seguro, efectivo y bien tolerado. El tratamiento consta de dos fases, la de inducción, que tiene como meta la depleción de los depósitos de hierro, y donde se considera que lo ideal es conseguir niveles de ferritina de 50 µg/L; y una fase de mantenimiento, que evita la reacumulación de hierro, y tiene metas más flexibles de ferritina, entre 50 µg/L y 100 µg/L [23]. El volumen y frecuencia de las flebotomías para conseguir estas metas, dependiendo del peso y la tolerancia del paciente, es entre 400 mL a 500 mL cada semana o cada 2 semanas en la fase de inducción, y cada uno a 4 meses en la fase de mantenimiento, verificando los niveles de hierro del paciente [49].

Los pacientes con HC no complicada pueden ser donantes de sangre en la fase de mantenimiento. Deben continuar monitoreando los parámetros sanguíneos y en caso de desarrollar anemia, deficiencia de hierro o de disminuir la necesidad de flebotomías, debe evaluarse una causa alterna [23].

La eritroaféresis es una alternativa a la flebotomía, requiere menos intervenciones y en algunos pacientes puede ser el tratamiento de elección, ya que produce menos alteraciones hemodinámicas, sin embargo, requiere más experticia técnica para su realización [50].

Aunque la flebotomía es muy eficiente, en los pacientes en los que no es factible realizarla, o no se puede hacer con la frecuencia requerida, es posible iniciar tratamientos de segunda línea con quelantes de hierro [23]. Esto se puede considerar en pacientes con acceso venoso difícil, fobias, anemia concomitante y sobrecarga de hierro cardíaca severa. El deferasirox oral tiene la mayor evidencia como segunda línea de tratamiento, sin embargo, no debe ser usado en pacientes con enfermedad hepática avanzada [51]. El tratamiento parenteral con deferoxamina u oral con deferasirox o diferiprona, debe ser ordenado por clínicos expertos. Los quelantes de hierro están contraindicados en pacientes en estado de embarazo, y la dosis debe ser ajustada en falla renal. Se debe hacer monitoreo mensual de la función hepática y renal, además de valoración audiológica y oftalmológica antes de iniciar el tratamiento, con seguimiento mensual [23].

Está descrito que los inhibidores de la bomba de protones, en pacientes que los requieren, pueden disminuir la frecuencia de flebotomías, sin embargo, debido a los efectos secundarios asociados al tratamiento con estos, no se recomienda usar como parte del tratamiento en pacientes que no los necesitan [52].

Se sugiere además complementar el tratamiento, tanto de primera como de segunda línea, con cambios en el estilo de vida, que no reemplazan la terapia de remoción de hierro [53]. Algunos de estos son no tomar suplementos de hierro o vitamina C, disminuir o evitar el consumo de carnes rojas y el consumo moderado o excesivo de alcohol [54]. Se sugiere a los pacientes no consumir comida de mar cruda o poco cocinada y evitar el contacto de heridas con agua de mar.

Conclusiones

Las características básicas de la HC hacen que constituya un único síndrome causado por diversas mutaciones que afectan múltiples genes implicados en el metabolismo del hierro. Dependiendo del gen implicado y su papel en el mantenimiento de la homeostasis del hierro, el fenotipo clínico tiene un amplio espectro, que puede ir desde un inicio temprano en la sobrecarga de hierro con consecuencias clínicas sistémicas graves, hasta un inicio tardío con cuadros leves, que pueden modificarse con factores ambientales.

Los hallazgos que han permitido ampliar el entendimiento y definir la fisiopatología de la hemocromatosis, son la base para comprender la variabilidad clínica y fenotípica de la enfermedad, para realizar una clasificación práctica, reproducible, y para eventualmente sugerir estrategias terapéuticas dirigidas.

Referencias

- Barton JC, Edwards CQ, Acton RT.** *HFE* gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene* 2015;574:179-192. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.10.009>.
- von Recklinghausen F.** Über Hämochromatose, in Heidelberg. *Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte* 1889:324-325.
- Sheldon JH.** *Haemochromatosis*. London: Humphrey Milford, Oxford University Press; 1935. <https://wellcomecollection.org/works/zj47rzqy>.
- Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP.** Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988;318:1355-1362. <https://doi.org/10.1056/nejm198805263182103>.
- 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;13:399-408. <https://doi.org/10.1038/ng0896-399>.
- Anderson GJ, Bardou-Jacquet E.** Revisiting hemochromatosis: genetic vs. phenotypic manifestations. *Ann Transl Med* 2021;9:731. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5512>.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS.** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-343. <https://doi.org/10.1002/hep.24330>.
- Pietrangelo A.** Hereditary hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:700-710. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.05.013>.
- Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G.** Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022;139:3018-3029. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011338>.
- 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;358:221-230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073286>.
- Crownover BK, Covey CJ.** Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* 2013;87:183-190.
- Salgia RJ, Brown K.** Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2015;19:187-198. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.09.011>.
- Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O.** Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.16>.
- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V.** ACG Clinical Guideline: Hereditary hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1202-1218. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000315>.
- Pietrangelo A.** Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Haematologica* 2017;102:1972-1984. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.170720>.
- Alexander J, Kowdley KV.** Hereditary hemochromatosis: genetics, pathogenesis, and clinical management. *Ann Hepatol* 2005;4:240-247.

- 17. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ.** Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006;52:950-968. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.068684>.
- 18. Nemeth E, Ganz T.** The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009;122:78-86. <https://doi.org/10.1159/000243791>.
- 19. Zanella I, Rossini A, Di Lorenzo D, Biasiotto G.** Hereditary hemochromatosis: The same old song. *Blood Cells Mol Dis* 2015;55:216-217. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.06.015>.
- 20. Leonard DG, Bagg A, Caliendo AM, Kaul KL, Deerlin VM.** *Molecular Pathology in Clinical Practice*. NY, USA: Springer New York; 2007. ISBN 978-0-387-33227-7. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-33227-7>.
- 21. Santos P, Krieger JE, Pereira AC.** Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci* 2012;13:1497-1511. <https://doi.org/10.3390/ijms13021497>.
- 22. 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;24:479-495. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.128>.
- 23. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, et al.** EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022;77:479-502. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>.
- 24. Radio FC, Majore S, Aurizi C, Sorge F, Biolcati G, Bernabini S, et al.** Hereditary hemochromatosis type 1 phenotype modifiers in Italian patients. The controversial role of variants in HAMP, BMP2, FTL and SLC40A1 genes. *Blood Cells Mol Dis* 2015;55:71-75. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.04.001>.
- 25. Rossi E, Olynyk JK, Jeffrey GP.** Clinical penetrance of C282Y homozygous *HFE* hemochromatosis. *Expert Rev Hematol* 2008;1:205-216. <https://doi.org/10.1586/17474086.1.2.205>.
- 26. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H.** Hyperferritinemia-A clinical overview. *J Clin Med* 2021;10:2008. <https://doi.org/10.3390/jcm10092008>.
- 27. Adams PC, Barton JC.** A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol* 2011;55:453-458. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.010>.
- 28. Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le Lan C, et al.** Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous *HFE* hemochromatosis. *Liver Int* 2015;35:1731-1738. <https://doi.org/10.1111/liv.12762>.
- 29. Pietrangelo A.** Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010;139:393-408. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.013>.
- 30. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T.** Penetrance of 845G-> A (C282Y) *HFE* hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-218. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07447-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07447-0).
- 31. Dostalíková-Cimburová M, Balusíková K, Kratka K, Chmelíková J, Hejda V, Hnanicek J, et al.** Role of duodenal iron transporters and hepcidin in patients with alcoholic liver disease. *J Cell Mol Med* 2014;18:1840-1850. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12310>.
- 32. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, Nemeth E, Guido M, Castagna A, et al.** Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51:845-852. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.06.027>.
- 33. Pedersen P, Melsen GV, Milman N.** Frequencies of the haemochromatosis gene (*HFE*) variants C282Y, H63D and S65C in 6,020 ethnic Danish men. *Ann Hematol* 2008;87:735-740. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0506-8>.
- 34. Arya N, Chakrabarti S, Hegele RA, Adams PC.** *HFE* S65C variant is not associated with increased transferrin saturation in voluntary blood donors. *Blood Cells Mol Dis* 1999;25:354-357. <https://doi.org/10.1006/bcmd.1999.0264>.
- 35. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR.** Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006;145:209-223. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00009>.
- 36. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ.** Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public*

- Health Genomics 2010;13:106-115. <https://doi.org/10.1159/000226594>.
37. **Wallace DF, Subramaniam VN.** The global prevalence of *HFE* and non-*HFE* hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med* 2016;18:618-626. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.140>.
 38. **Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al.** The gene *TFR2* is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-15. <https://doi.org/10.1038/75534>.
 39. **Rametta R, Dongiovanni P, Baselli GA, Pelusi S, Meroni M, Fracanzani AL, et al.** Impact of natural neuromedin-B receptor variants on iron metabolism. *Am J Hematol* 2020;95:167-177. <https://doi.org/10.1002/ajh.25679>.
 40. **Beutler E.** The *HFE* Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood* 2003;101:3347-3350. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1747>.
 41. **Piترangelo A.** Hereditary hemochromatosis-A new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031573>.
 42. **Burke W, Imperatore G, Reyes M.** Iron deficiency and iron overload: effects of diet and genes. *Proc Nutr Soc* 2001;60:73-80. <https://doi.org/10.1079/pns200069>.
 43. **Barton JC, Barton JC.** Autoimmune conditions in 235 hemochromatosis probands with *HFE* C282Y homozygosity and their first-degree relatives. *J Immunol Res* 2015;2015:453046. <https://doi.org/10.1155/2015/453046>.
 44. **Duan C, Wang M, Zhang Y, Wei X, Huang Y, Zhang H, et al.** C282Y and H63D polymorphisms in hemochromatosis gene and risk of parkinson's disease: A meta-analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2016;31:201-207. <https://doi.org/10.1177/1533317515602220>.
 45. **Shen LL, Gu DY, Zhao TT, Tang CJ, Xu Y, Chen JF.** Implicating the H63D polymorphism in the *HFE* gene in increased incidence of solid cancers: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015;14:13735-13745. <https://doi.org/10.4238/2015.October.28.36>.
 46. **Zhang M, Xiong H, Fang L, Lu W, Wu X, Wang YQ, et al.** Meta-analysis of the association between H63D and C282Y polymorphisms in *HFE* and cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4633-4639. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.11.4633>.
 47. **Adams PC, Barton JC.** How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010;116:317-325. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261875>.
 48. **Prabhu A, Cargill T, Roberts N, Ryan JD.** Systematic review of the clinical outcomes of iron reduction in hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2020;72:1469-1482. <https://doi.org/10.1002/hep.31405>.
 49. **Brissot P.** Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:359-370. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1119043>.
 50. **Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH.** How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol* 2016;175:759-770. <https://doi.org/10.1111/bjh.14376>.
 51. **Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, et al.** A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in *HFE*-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2010;52:1671-1779. <https://doi.org/10.1002/hep.23879>.
 52. **Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G.** Proton pump inhibitors decrease phlebotomy need in hfe hemochromatosis: Double-blind randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2017;153:678-680.e672. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.006>.
 53. **Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, Melse-Boonstra A.** Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of *HFE* hemochromatosis: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2013;98:468-479. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.048264>.
 54. **Hagström H.** Alcohol consumption in concomitant liver disease: How much is too much? *Curr Hepatol Rep* 2017;16:152-157. <https://doi.org/10.1007/s11901-017-0343-0>.