

## Hemocromatosis hereditaria. Diagnóstico clínico: manifestaciones precoces, procesos relacionados y formas atípicas

A. DEL CASTILLO RUEDA, J.A. LÓPEZ-HERCE CID, J. DE PORTUGAL ÁLVAREZ

Servicio de Medicina Interna II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Madrid.

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS.

DIAGNOSIS: EARLY MANIFESTATION, RELATED ENTITIES AND ATYPICAL PRESENTATIONS

*Del Castillo Rueda A, López-Herce Cid JA, De Portugal Álvarez J. Hemocromatosis hereditaria. Diagnóstico clínico: manifestaciones precoces, procesos relacionados y formas atípicas. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 251-256.*

### INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis (H) (sinónimo de hemocromatosis hereditaria -HH- o primaria -HP- frente a las formas secundarias -HS-) es una enfermedad autosómica recesiva que resulta de un error congénito del metabolismo del hierro (Fe) por el que un aumento de su absorción intestinal causa la sobrecarga y el depósito progresivo del mismo en las células parenquimatosas de diversos órganos, como el hígado, páncreas y corazón (1) provocando su deterioro estructural y funcional (2) con producción, respectivamente, de cirrosis hepática, diabetes y miocardiopatía (3).

La prevalencia en la población europea de enfermedad por sobrecarga de hierro, que incluye las formas secundarias, y de homocigosis para el gen de la hemocromatosis se sitúa, en ambos casos, entre 1 y 10 por 1.000 (2). Sin embargo, la frecuencia de diagnóstico de hemocromatosis hereditaria se sitúa alrededor de 1 por 10.000 (2).

La discrepancia entre la prevalencia genotípica (1-10 por 1.000) y el número de casos identificados clínicamente de H (1 por 10.000) se puede explicar por factores que modifican la expresión fenotípica (edad, sexo y hábitos dietéticos) o por baja penetrancia genética (ciertos sujetos homocigotos para el gen de la H no desarrollarán la enfermedad a lo largo de toda la vida), pero también por escasa sospecha clínica al considerar la H como una enfermedad poco frecuente (1,4). Recientemente se demuestra en un modelo experimental que la expresión fenotípica del gen de la H podría estar influida por otros genes que regulan el metabolismo del hierro (5).

El diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria sigue siendo un reto para el clínico al ser imprescindible realizarlo

en el inicio biológico de la enfermedad para detener su evolución y evitar las complicaciones: cirrosis, diabetes, cardiopatía, disfunción endocrina, artropatía, cáncer hepático... (6,7,8). Sin embargo, el diagnóstico precoz sólo puede hacerse en fases iniciales cuando la enfermedad está en fase asintomática mediante la búsqueda activa de casos y el cribado poblacional, fenotípico y/o genotípico (9-11).

El síndrome clínico de diabetes, cirrosis e hiperpigmentación cutánea fue descrito inicialmente por Trousseau en 1865 (12), veinticuatro años más tarde von Recklinghausen, en 1889, acuña el término de hemocromatosis para este síndrome al identificar el hierro como el pigmento que aparece en los órganos afectados y su procedencia hemática (13). En 1935 Sheldon concluye que la enfermedad es familiar y está causada por un error congénito del metabolismo del hierro, aunque la naturaleza genética de la enfermedad no se comprobó hasta cuarenta años más tarde, en 1975, por Simon y cols. (14,15) al demostrar la asociación con el alelo HLA-A3 en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el cromosoma 6. Hasta 1996 no se identifica el gen responsable de la H por Feder y cols. (16), inicialmente denominado HLA-H y posteriormente HFE (17). El descubrimiento del gen de la H marca una nueva era en el conocimiento de la enfermedad (18) y nos permite realizar una prevención primaria de la misma (19) directamente o previo cribado fenotípico, en una enfermedad anunciada como la alteración genética del siglo XXI (20).

### MANIFESTACIONES PRECOCES

La H se diagnostica cada vez más como hallazgo incidental en relación con otras enfermedades, ante una elevada satu-

Trabajo aceptado: 9 de julio de 2001

Correspondencia: Alejandro del Castillo Rueda. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

ración de transferrina o ferritina elevada y menos en base a criterios clínicos (21).

El diagnóstico de la enfermedad debe realizarse en los estadios iniciales (Tabla I) para lo que es preciso alta sospecha clínica ante síntomas inespecíficos (artralgias, astenia, debilidad, impotencia...), diversos procesos relacionados como forma de expresión clínica e inclusión de la realización del índice de saturación de transferrina (IST) por su sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para la detección de H (4,22). La ferritina es marcador de acúmulo de hierro y no es útil para el diagnóstico precoz cuando la enfermedad no ha evolucionado (23). Otros marcadores asociados de diagnóstico precoz o de pronóstico y/o evolución están en estudio y así parece que la trombopenia puede ser una alteración inicial en el desarrollo de la enfermedad por efecto tóxico directo del hierro sobre las plaquetas (24).

La clínica es más tardía, menos grave y frecuente en mujeres, probablemente debido a la menstruación y embarazos, y predominan la astenia y artropatía (1) (Tablas II y III). La enfermedad hepática grave no suele aparecer antes de los 35 años y la asociación de ingesta o pérdida de hierro, alcoholismo, obesidad y hepatitis B y C pueden actuar como factores extrínsecos que modifican la historia de la enfermedad (1,21).

Tras la primera serie publicada por Sheldon en 1935, se publica otra en 1990 por Adams y cols. (25) donde ya se anuncia un primer cambio en la presentación clínica de la enfermedad ya que la triada clásica (hepatomegalia, diabetes e hiperpigmentación) aparece sólo en el 8% de los casos, mencionándose un “cambio de escena” en la presentación clínica de la enfermedad cuyo diagnóstico se hace más incidental en relación con el diagnóstico de otras enfermedades –30%, síntomas inespecíficos (dolor abdominal –16%, artralgias –11%, astenia –9%, infecciones frecuentes –7% o diabetes –7%) o mediante exámenes de salud –10%– (25). En esta serie se muestra un intervalo entre el diagnóstico y el inicio de los síntomas con una media de 5 años, siendo el síntoma de mayor duración la artralgia –10 años–. Posteriormente, en 1999, se publica una encuesta sobre cerca de 3.000 pacientes diagnosticados de H de los cuales sólo el 35% lo fueron mediante sus síntomas, el 45% como hallazgo de laboratorio y el 20% por estudio familiar

TABLA I

## ESTADIOS DE SOBRECARGA DE HIERRO EN HEMOCROMATOSIS (1,2,53)

- Predisposición genética, sin otras alteraciones.
- Sobrecarga mínima (alrededor de 1,5g), con ferritina normal.
- Sobrecarga moderada (2-5 g), sin síntomas ni daño estructural. Ferritina: <500 µg/L. Generalmente menores de 20 años
- Sobrecarga severa (5-10 g) que provoca síntomas iniciales inespecíficos y aumento moderado de transaminasas. Ferritina: 500-1.000 µg/L. Edad entre 20 y 40 años.
- Sobrecarga muy severa (>10 g) con lesión permanente estructural y funcional, sobretodo cirrosis. Ferritina > 1.000 µg/L. En mayores de 40 años.

TABLA II

## SÍNTOMAS CLÍNICOS INICIALES Y TARDÍOS (1)

- Iniciales: Astenia, debilidad y artralgias
- Tardíos: cirrosis, diabetes, insuficiencia cardiaca
- Incertos: impotencia, dolor abdominal, hepatomegalia, hiperpigmentación cutánea

TABLA III

## SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS CON HEMOCROMATOSIS (1,23,25,26)

Generales:	Astenia (60%)
Reumatólogicos:	Artritis/artralgias (30-40%)
Hepáticos:	Hepatomegalia/cirrosis (60%) Hepatocarcinoma (5%)
Cardiológicos:	Arritmias (20-29%) Cardiomegalia Insuficiencia cardiaca (15-35%)
Endocrinos:	Diabetes mellitus: 10-30% Disfunción sexual 15-35% (impotencia, pérdida libido, atrofia testicular)
Neurológicos:	Trastornos del movimiento

(26). Es preciso señalar que la edad media de aparición de los síntomas es 41 años y que, sin embargo, la edad media de diagnóstico es 50 años debido a que los pacientes mantienen sus síntomas cerca de 10 años durante los que acuden al médico como media 3-4 veces hasta que se realiza el diagnóstico, con un retraso medio de 10 años, ante la presencia de síntomas inespecíficos como astenia crónica –45%–, artralgias –43%– e impotencia y pérdida de libido –25,8%– como más frecuentes y poco valorados (26).

Parece apropiado emprender medidas encaminadas a diagnosticar más y de forma más precoz esta enfermedad realizando programas de salud para la detección de H, semejante o conjuntamente con los diseñados para la hipercolesterolemia o el cáncer (27), bien sea mediante cribado, estudio familiar, asociación con otros procesos, sospecha ante síntomas inespecíficos y en exámenes rutinarios de salud, incluyendo la determinación del índice de saturación de transferrina en todos los casos (1,22).

En un estudio reciente (28) sólo el 10% de los pacientes diagnosticados de H estaban sintomáticos en el momento de su diagnóstico y los síntomas más frecuentes eran nuevamente artralgias, astenia y dolor abdominal que se suelen asociar con enfermedades reumáticas o diabetes y son poco valorados como expresión fenotípica de la enfermedad. La cirrosis se asocia con cifras más elevadas de ferritina pero la artropatía con sobrecargas moderadas (28) y mientras la cirrosis es esencial para la mortalidad, la artropatía tiene mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes (29).

## PROCESOS CLÍNICOS RELACIONADOS (TABLA IV)

En el momento del diagnóstico de la H, el 79% tienen alguna enfermedad relacionada (28) por lo que parece oportuno considerar este diagnóstico ante una lista de procesos (Tabla IV) en los que el hierro puede actuar como etiología o cofactor debido a la toxicidad por radicales libres oxidativos y alteración del ácido desoxirribonucleico (ADN) (30). En algunos casos, la asociación con otros procesos impide el diagnóstico inicial de H que se precipita al corregir la otra enfermedad como en celíaca (31) o al emplear hierro en el tratamiento de una anemia ferropénica (32).

Afortunadamente la asociación a cirrosis o diabetes, debido al diagnóstico más precoz, ha descendido del 84 y 55%, respectivamente, al 7 y 9% (21). Sin embargo, aparecen nuevas asociaciones con enfermedades crónicas por lo que se sospecha que la H pueda contribuir o predisponer al desarrollo de determinadas enfermedades hepáticas, cardio-vasculares, reumatológicas y endocrinas, principalmente (2).

Los pacientes con H presentan un吸收 intestinal de hierro de la dieta que es dos a tres veces superior a la de los normales y este exceso de hierro se deposita en células parenquimatosas del hígado, corazón, pancreas, hipófisis y paratiroides (33).

Los órganos afectados por el depósito evolucionan, respectivamente y de forma progresiva, a fibrosis, cirrosis y cáncer hepático, miocardiopatía –dilatada o restrictiva, asociada a pericarditis y arritmias- y diversos procesos de insuficiencia endocrina (33). Por tanto, en cualquiera de estos procesos de causa desconocida es preciso valorar la posibilidad etiológica de sobrecarga de hierro.

TABLA IV

PROCESOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON  
HEMOCROMATOSIS (2,21,23,25,26,28)

- Enfermedades hepáticas:* Cirrosis, hipertensión portal, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis crónica virus B y C, porfiria cutánea tarda
- Enfermedades cardiovasculares:* Insuficiencia cardiaca, miocardiopatía, pericarditis, arritmias, arteriosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral
- Enfermedades endocrinas:* Diabetes mellitus tipos 1 y 2, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, amenorrea, infertilidad, impotencia, pérdida de libido, atrofia testicular
- Enfermedades reumatólogicas:* Artritis, artralgia, condrocalcinosis
- Enfermedades infecciosas:* Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica, Micobacteria tuberculosis, Salmonella enteritidis, Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes, Mucormicosis
- Enfermedades neoplásicas:* Hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, mieloma
- Enfermedades neurodegenerativas:* Envejecimiento, trastornos del movimiento, Alzheimer, Parkinson
- Enfermedades dermatológicas:* Hiperpigmentación cutánea

El hierro se ha descrito como un factor de riesgo cardiovascular y la presencia de hemocromatosis aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, aunque en homocigotos el mayor depósito de hierro tiene un efecto directo sobre el miocardio con afectación multiorgánica pero sin lesiones coronarias (34,35). Por otra parte, se afirma que la hemodonación regular puede tener un efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares (35). Sin embargo, el papel del depósito de hierro y de la presencia del gen de la H en la arteriosclerosis y las enfermedades coronaria y vascular cerebral, queda aún por determinar (36,37).

En pacientes con H se ha descrito un aumento de la susceptibilidad a las infecciones por patógenos intracelulares ferrofilicos ya que el exceso de hierro disminuye la fagocitosis y el metabolismo oxidativo y favorece la proliferación, el crecimiento rápido y la patogenicidad de los microorganismos (30,38). La lista de los patógenos relacionados con la H es larga y provocan una mayor morbi-mortalidad (33,39,40): *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Micobacteria tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, Mucormicosis... También se describe una mayor prevalencia de infecciones por virus de las hepatitis B y C (1,21).

Es posible que la mayor mortalidad en H sea debida a la elevada prevalencia de cáncer tanto hepático como extrahepático (1). Se conoce que el hierro actúa como cofactor tanto del hepatocarcinoma y colangiocarcinoma como de otros tumores (cáncer de mama, cáncer colorrectal, mieloma múltiple...) (21,41).

El potencial destructivo del hierro y las mutaciones genéticas de la H favorecen el papel patogénico ademas de la carcinogénesis y arteriosclerosis, en la enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y en el envejecimiento (30), así como en los trastornos del movimiento donde se aconseja investigar sistemáticamente la posibilidad de H (42).

En el panorama clínico actual de la H, la propuesta con el fin de, al menos, aumentar el número de diagnósticos incidentales dentro del estudio de otras enfermedades (Tabla IV) o síntomas clínicos (Tablas II y III) es incluir dentro de las determinaciones analíticas habituales la determinación del índice de saturación de la transferrina, con el fin de poder identificar esta posible etiología. En esta línea existen algunos trabajos que ya anuncian una mayor prevalencia de H asociada a diabetes (43), porfiria cutánea tarda (44) y hepatitis por virus C (45) y que probablemente puedan beneficiarse de un tratamiento específico. Así se ha comprobado que la flebotomía mejora tanto la disfunción ventricular como el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus e hiperferritinemia por lo que se podría incluir la flebotomía en el tratamiento de esos procesos (46).

FORMAS CLÍNICAS NO RELACIONADAS CON EL GEN HFE  
(ATÍPICAS) (TABLA V)

El gen HFE se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 que codifica una glucoproteína de 343 aminoácidos denominada proteína HFE que presenta similitudes con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (16). Se han identificado dos mutaciones mayoritarias (C282Y y H63D), siendo la sustitución de la cisteína por tirosina en la posición 282 la mutación causante de la enfermedad (47). Otras muta-

## TABLA V

CLASIFICACIÓN DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA  
(1,2)

1. Hemocromatosis relacionada con el gen HFE
  - Homocigosis C282Y
  - Heterocigosis C282Y/H63D
  - Otras mutaciones (S65C, IVS3+1G-T)
2. Hemocromatosis no relacionada con el gen HFE
  - Hemocromatosis juvenil
  - Hemocromatosis del adulto
3. Hemocromatosis autosómica dominante

ciones definidas recientemente (S65C y IVS3+1G-T) explican, respectivamente, casos de fenotipo clásico de H sin la mutación C282Y (48) o que la tienen en heterocigosis (49). Incluimos en este apartado las formas de presentación clínica con el fenotipo de hemocromatosis pero no asociadas al gen HFE: H del adulto, juvenil y autosómica dominante (1,2).

**HEMOCROMATOSIS DEL ADULTO (HA)**

Aproximadamente el 85% de los pacientes con H son homocigotos para la mutación C282Y y, al menos, el 15 % de los pacientes con fenotipo de H clásica no presentan ninguna mutación conocida del gen HFE (50). Algunos de estos casos, hasta el 55%, son hemocromatosis secundarias diagnosticadas inicialmente, y de forma incorrecta, como hereditarias (51); el resto puede deberse a otras mutaciones u otros genes de significado incierto o actualmente no conocidos ni identificados (52,53).

Recientemente se han descrito dos familias sicilianas con H no vinculada al gen HFE que son portadoras de una mutación (Y250X) en el gen homólogo del receptor de transferrina que se localiza en el cromosoma 7 (gen TFR2) (54), por lo que este gen podría estar implicado en esta forma clínica (55).

La H del adulto se trata de una enfermedad hereditaria con sobrecarga de hierro pero sin mutación del gen HFE, con el fenotipo clásico de la H típica y sin causa identificable de sobrecarga férrica secundaria (50,51). Aparece con más frecuencia en países del área mediterránea donde la enfermedad se comporta de forma más heterogénea que en el norte de Europa (53). Estos pacientes suelen tener mayor edad a la presentación de la enfermedad, niveles menores de depósito de hierro y asociación más frecuente con procesos relacionados (2,21).

**HEMOCROMATOSIS JUVENIL (HJ)**

En 1983, Cazzola y cols. (56) describen las características especiales de una forma clínica de H y aunque recogen casos previos comunicados, probablemente debemos remontarnos al caso descrito por Troussseau en 1865 (varón de 28 años con

diabetes bronzeada, cirrosis e hipogonadismo) (12) para encontrar, casi con toda probabilidad, el primer caso de HJ.

Es una entidad clínica diferenciada, poco frecuente, que se describe sobre todo en familias del sur de Italia (33). La aparición clínica es precoz, rápida y progresiva, aparece en menores de 35 años y afecta por igual a ambos sexos, es más frecuente el hallazgo de miocardiopatía y endocrinopatía que hepatopatía y la base genética es desconocida (57). Los pacientes sin tratamiento mueren antes de los 30 años por insuficiencia cardíaca refractaria (33) y se dice que las formas clínicas del adulto no relacionadas con el gen HFE son formas juveniles que aparecen o se diagnostican en el adulto (58). No se trata pues de la forma clásica en jóvenes con diagnóstico precoz y, generalmente, en fase asintomática (59), sino de una entidad clínica propia asociada con frecuencia a hipogonadismo hipogonadotrófico y muerte temprana por insuficiencia cardíaca, aunque los órganos afectados por el hierro son los mismos que en la forma clásica (21). Recientes estudios demuestran que la enfermedad se debe a un gen localizado en el cromosoma 1 (60).

**HEMOCROMATOSIS AUTOSÓMICA DOMINANTE**

En las islas Salomon en el Pacífico (Melanesia), en 1990, se describió una extensa familia con hemocromatosis sin relación con el gen HFE y con forma de aparición autosómica dominante (61).

**CONCLUSIÓN**

Una vez superada la idea de que la H es una enfermedad rara cuya forma de presentación es la triada clásica, es preciso diseñar estrategias con el fin de aumentar la detección de casos de H basadas fundamentalmente en programas educacionales tanto de ámbito hospitalario como en asistencia primaria (6,22).

La mayor incidencia y precocidad diagnóstica de la H sólo pueden conseguirse mediante la aplicación de las siguientes pautas:

—Sospecha clínica ante síntomas inespecíficos y procesos crónicos relacionados (diagnóstico individual).

—Búsqueda activa de casos (case finding) en pacientes que consultan por otros síntomas o procesos inicialmente no relacionados con H.

—Cribado poblacional o masivo (*mass screening*) en asintomáticos.

—Despistaje familiar entorno al probando (individuo afecto) tanto tras diagnóstico clínico como si se trata de un hallazgo de autopsia.

La investigación diagnóstica debe iniciarse por la determinación del índice de saturación de transferrina y caso de ser igual o superior al 45%, determinar el genotipo y completar el estudio de sobrecarga férrica. En cualquier caso, el diagnóstico de hemocromatosis se define en términos fenotípicos y las alteraciones genéticas muestran sólo la susceptibilidad para su desarrollo pero son insuficientes para su diagnóstico (2,21,23,53).

## Bibliografía

1. Adams P, Brissot P, Powell LW (Expert Group Co-ordinators). EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. Part II. Expert Document. *J Hepatol* 2000; 33: 487-96.
2. Liberati A, Benhamou JP, Berg A, Braga S, Carmelli D, Cox T, et al. (Members of the Panel). EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. Part III. Jury Document. *J Hepatol* 2000; 33: 496-504.
3. Pietrangelo A. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. Part I. Introduction. *J Hepatol* 2000; 33: 485-6.
4. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-24.
5. Levy JE, Montross LK, Andrews NC. Genes that modify the hemochromatosis phenotype in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1209-16.
6. Barton JC, Barton NH, Alford TJ. Diagnosis of hemochromatosis probands in a community hospital. *Am J Med* 1997; 103: 498-503.
7. Robson KJH, Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Halsall DJ, Kelly A, et al. (The European and UK Haemochromatosis Consortia). Diagnosis and management of haemochromatosis since the discovery of the HFE gene. A european experience. *Br J Haematol* 2000; 108: 31-9.
8. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-19.
9. Tavill AS. Clinical implications of the hemochromatosis gen. *N Engl J Med* 2000; 341: 755-6.
10. Adams PC. Population screening for haemochromatosis. *Gut* 2000; 46: 301-3.
11. Adams PC, Chakrabarti S. Genotypic/phenotypic correlations in genetic hemochromatosis: Evolution of diagnostic criteria. *Gastroenterology* 1998; 114: 319-23.
12. Trouseau A. Glycosurie: diabetes sucre. *Clin Med Hotel Dieu Paris* 1865; 2: 663-98.
13. von Recklinghausen FD. Über hemochromatose. *Tageblatt Versammlung Deutscher Naturforsch Artze Herdelbaert* 1889; 62: 324-5.
14. Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Hémochromatose idiopathique: maladie associée à l'antigène tissulaire HLA-A3? *Nouvelle Presse Medicine* 1975; 4: 1430.
15. Simon M, Bourel M, Genetet B, Fauchet R. Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med* 1977; 297: 1017-21.
16. Feder JN, Gniurke 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.
17. Bodmer JG, Parham P, Albert ED, Marsh SGE. (WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System). Putting a hold on "HLA-H". *Nat Genet* 1997; 15: 234-5.
18. Robson KJH (The UK Haemochromatosis Consortium). A simple genetic test identifies 90% of UK patients with haemochromatosis. *Gut* 1997; 41: 841-4.
19. Goldwurm S, Powell LW. Haemochromatosis after the discovery of HFE ("HLA-H"). *Gut* 1997; 41: 855-6.
20. Barton JC, Bertoli LF. Hemochromatosis: The genetic disorder of the twentyfirst century. *Nat Med* 1996; 2: 394-5.
21. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 1999; 32(suppl. 1): 48-62.
22. McDonnell SM, Witte DL, Cogswell ME, McIntyre R. Strategies to increase detection of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 987-92.
23. Olynyk JK. Hereditary haemochromatosis: diagnosis and management in the gene era. *Liver* 1999; 19: 73-80.
24. Teigell L, Del Castillo A, López-Herce JA, Cabrera J, Simarro N, De Portugal-Álvarez J. Trombopenia por probable toxicidad del hierro en pacientes con hemocromatosis primaria. *Rev Clin Esp* 2000; 200(supl 1): 232.
25. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med* 1991; 90: 445-9.
26. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC, et al. A survey of 2.851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999; 106: 619-24.
27. Adams PC. Population screening for haemochromatosis. *Gut* 2000; 46: 301-3.
28. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, Lasalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1529-35.
29. von Kempis J. Arthropathy in hereditary hemochromatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 80-3.
30. Boldt DH. New perspectives on iron: an introduction. *Am J Med Sci* 1999; 318: 207-12.
31. Heneghan MA, Feeley KM, Stevens FM, Little MPG, McCarthy CF. Precipitation of iron overload and hereditary hemochromatosis after successful treatment of celiac disease. *AJG* 2000; 95: 298-300.
32. Pérez F, Amigo A, González P. Hemochromatosis presenting as acute liver failure after iron supplementation. *N Engl J Med* 1998; 339: 269-70.
33. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
34. Fernández JM. El hierro como factor de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 617-9.
35. Sullivan JL. Iron and the genetics of cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100: 1260-3.
36. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 1999; 99: 852-4.
37. Rossi E, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Kuek C, Beilby JP. Serum ferritin and C282Y mutation of the hemochromatosis gene as predictors of asymptomatic carotid atherosclerosis in a community population. *Stroke* 2000; 31: 3015-20.
38. Jurado RL. Iron, infections and anemia of inflammation. *CID* 1997; 25: 888-95.
39. Gordeuk VR, McLaren CE, MacPhail AP, Deichsel G, Bothwell TH. Associations of iron overload in Africa with hepatocellular carcinoma and tuberculosis. *Blood* 1996; 87: 3470-6.
40. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999; 116: 193-207.
41. Beckman LE, Hagerstrand I, Stenling R, Van Landeghem GF, Beckman L. Interaction between haemochromatosis and transferrin receptor genes in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2000; 59: 317-22.
42. Demarquay G, Setiay A, Morel Y, Trepo C, Chazot G, Broussolle E. Clinical report of three patients with hereditary hemochromatosis and movement disorders. *Mov Disord* 2000; 15: 1204-9.
43. Salonen JT, Tuomainen T-P, Kontula K. Role of C282Y mutation in hemochromatosis gene in development of type 2 diabetes in healthy men: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 1706-7.
44. Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guiney DJ, et al. Hemochromatosis genes and others factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000; 95: 1565-71.
45. Hernández C, Genesca J, Esteban JI, García L, Simó R. Relación entre los depósitos de hierro y la diabetes mellitus en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 23-4.
46. Peñarroja G, Castro JM, Fernández JM, Ricart W, García F. La flebotomía mejora la disfunción vascular y el control metabólico en pacientes con diabetes mellitus e hiperferritinemia. *Rev Clin Esp* 2000(supl 1); 200: 24.
47. Roa S, Martín-Oteroño JA, Rodríguez RE, García-Berrocal B, Sánchez-Rodríguez A, González-Sarmiento R. Estudio del gen HFE en una familia española con hemocromatosis hereditaria. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 100-3.
48. Mura C, Raguena O, Férec C. HFE mutations in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild forms of hemochromatosis. *Blood* 1999; 93: 2502-5.
49. Wallace DF, Dooly JS, Walker AP. A novel mutation of HFE explains the classical phenotype of genetic hemochromatosis in a C282Y heterozygote. *Gastroenterology* 1999; 116: 1409-12.
50. Pietrangelo A, Montosi G, Totaro A, Garuti C, Conte D, Cassanelli S, et al. Hereditary hemochromatosis in adults without pathogenic mutations in the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 725-32.
51. Shaheen NJ, Bacon BR, Grimm IS. Clinical characteristics of hereditary hemochromatosis patients who lack the C282Y mutation. *Hepatology* 1998; 28: 526-9.
52. De Valk B, Witlox RSGM, Van der Schouw YT, Marx JJM. Biochemical expression of heterozygous hereditary hemochromatosis. *EJIM* 2000; 11: 317-21.
53. Fábregas E, Pons F. Estrategias diagnósticas de la hemocromatosis hereditaria. Valor del estudio genético. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 516-9.

54. 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. *Nature Genet* 2000; 25: 14-5.
55. Griffiths W, Cox T. Haemochromatosis: novel gene discovery and molecular pathophysiology of iron metabolism. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2377-82.
56. Cazzola M, Ascoli E, Barosi G, Cladiani G, Dacco M, Kaltwasser JP, et al. Juvenile idiopathic haemochromatosis: a life-threatening disorder presenting as hypogonadotrophic hypogonadism. *Hum Genet* 1983; 65: 149-54.
57. Kelly AL, Rhodes DA, Roland JM, Schofield P, Cox TM. Hereditary juvenile haemochromatosis: a genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease. *Q J Med* 1998; 91: 607-18.
58. Camaschella C, Fargion S, Sampietro M, Roetto A, Bosio S, Garozzo G et al. Inherited HFE-unrelated hemochromatosis in Italian families. *Hepatology* 1999; 29: 1563-4.
59. Muñoz MM, Núñez O, Torres A, Del Castillo A, De Portugal-Álvarez J. Hemocromatosis primaria en jóvenes asintomáticos. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 9-12.
60. Roetto A, Totaro A, Cazzola M, Ciciliano M, Bosia S, D'Ascola G, et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1388-93.
61. Eason RJ, Adams PC, Aston CE, Searle J. Familial iron overload with possible autosomal dominant inheritance. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 226-30.