



Hemocromatosis hereditaria y donación de sangre

Dra. León de González, Graciela*

Introducción

El término de Hemocromatosis fue utilizado por primera vez en 1889 por el patólogo alemán Von Recklinghausen, para describir el daño orgánico masivo detectado en las necropsias, asociado a una coloración oscura en los tejidos que él creía que provenía de los pigmentos de la sangre. Anteriormente había sido descrita clínicamente a través de la tríada clásica de glucosuria (diabetes), coloración bronceada de la piel y cirrosis. En 1935 Sheldon sugirió su naturaleza "hereditaria"¹ y en 1996, Feder y col identificaron la causa del desorden a una mutación (C282Y) en el producto de un nuevo gen parecido al del Sistema Mayor de Histocompatibilidad clase I o gen *HFE* (845 G → A). Esta mutación es la más difundida en los pacientes con Hemocromatosis Hereditaria (HH) a nivel mundial²⁻³.

La HH es el desorden hereditario más frecuente de la raza blanca, encontrándose en una proporción de 1:250 en individuos del norte de Europa y sus descendientes. Se estima que la mutación se originó hace aproximadamente 6.000 años en los ancestros Celtas o Vikingos⁴, posiblemente para conferirles ciertas ventajas selectivas en situaciones relacionadas a la pobre oferta o mayor demanda de hierro, perdurando la mutación en el tiempo y diseminándose a través de las poblaciones migratorias. Entre el 70 y 100% de los pacientes con diagnóstico clínico de HH son homocigotas para la mutación C282Y. La mutación H63D también ha sido detectada en estos pacientes; alrededor del 10% se encuentra como doble heterocigota acompañando a la mutación C282Y y un pequeño número son heterocigotas para C282Y u homocigotas para H63D. Estos últimos genotipos no parecen tener riesgo de sobrecarga de hierro⁵.

El gen se encuentra menos frecuentemente en el sur de Europa, es infrecuente en los pobladores de Asia, Africa y aborígenes australianos y en frecuencia intermedia en población latinoamericana⁶⁻¹². En la población blanca de los EEUU se encuentra en una proporción aproximada de 0,4% en la forma homocigota y entre el 9,5 –12,4 % en la heterocigota^{5-6,13}. Tabla I.

Por otra parte, se han identificado otros genes relacionados con el metabolismo del hierro cuyas mutaciones han sido asociadas con síndromes hereditarios de sobrecarga de hierro y cuya expresión fenotípica es de Hemocromatosis clásica: *Tfr2* (gen del receptor 2 de transferrina o TfR2)¹⁴, *Hamp* (gen de la hepcidina)¹⁵, *Hju* (gen de la hemojuvelina o HJV)¹⁶ y *SLC40A1* o *FPN* (gen de la ferroportina o FPN)¹⁷.

Hoy en día, basado en los conocimientos de orden genético-molecular y clínico-patológicos, puede definirse a la Hemocromatosis como un desorden hereditario autosómico recesivo de origen multigénico, en el cual existe un incremento en la absorción del hierro, que puede conllevar a su progresiva acumulación en órganos como el hígado, páncreas, corazón, gónadas y piel. Esta desregulación es causada por la falla del mecanismo que previene el ingreso innecesario de hierro a la circulación.

La HH es ahora un síndrome bien caracterizado, que cursa con un aporte normal de hierro para la eritropoyesis y una acumulación tóxica de hierro en las células parenquimatosas del hígado, corazón y glándulas endocrinas³.

El hierro acumulado ocasiona disfunción orgánica y puede llevar a la muerte del paciente.

Un diagnóstico temprano acompañado de tratamiento con flebotomías periódicas, es suficiente para mejorar significativamente la expectativa de vida de dichos pacientes.

*Banco Municipal de Sangre del DC, Caracas, Venezuela

Tabla I. Prevalencia de los genotipos de Hemocromatosis en diferentes poblaciones

Fuente	Población	C282Y/ C282Y	H63D/ H63D	C282Y/ H63D	C282Y/ TS	H63D/ TS	TS/TS
Steinberg y Col (2001) (6)	EEUU:	0,26	1,9	1,97	8,3	21,4	66
	2016 Blancos No hispanos	0,3	2,2	2,4	9,5	23,6	62
	1600 Negros No hispanos	0,06	0,3	0,06	2,3	5,6	92
	1500 Mexicanos Americanos	0,03	1,1	0,2	2,7	19,7	76
Sánchez y Col (1998) (6)	España 420 donantes de sangre	0,2	4,1	1,4	4,1	33,8	56,3
Burt y Col (1998) (6)	Nueva Zelanda 1044 donantes voluntarios	0,5	2,3	1,8	11,4	22,6	61,6
McDonnell y Col (1999) (6)	Sur de Misuri 1653 empleados de organización de salud	0,4	3,5	2,4	8,9	24	61
Distante y Col (1999) (6)	Noruega 505 empleados de hospital	0,4	1,4	2,2	12,7	18	65
Olynyk y Col (1999) (6)	Australia 3011 Anglo-celtas	0,5	0,0	2,2	12,0	0,0	0,0
Beutler y col 2000 (6)	California						
	7864 Blancos	0,5	2,5	1,9	9,5	23,0	59,5
	970 Hispanos	0,4	1,1	0,9	3,7	21,6	71,1
	445 Asiáticos	0,0	0,0	0,0	0,4	6,5	93,0
	371 Negros	0,0	0,5	0,3	1,6	8,9	87,3
Bastardo (2001) (12)	Venezuela 572 donantes de sangre	0,0	2,1	0,2	2,3	17,1	78,3
Sánchez y Col (2003) (8)	España 5370 donantes de sangre	0,15	4,62	1,38	4,64	30,99	58,23
De Gorbí y Col (2004) (10)	Italia 13.998 donantes de sangre	0,8	6,2	3,7	8,2	28,6	50,4
Bastos Dias Barbosa y Col (2005) (9)	Brasil 1039 donantes de sangre	0,09	0,09	0,0	0,0	0,1	99,7
Adams P y Col (2005) (13)	Varios grupos étnicos						
	Blancos	0,44	2,0	2,4	10	24	61
	Nativos americanos	0,11	0,77	0,77	5,7	20	72
	Hispanos	0,027	0,38	0,33	2,9	18	78
	Negros	0,014	0,071	0,071	2,3	5,7	92
	Islaños del Pacífico	0,012	0,096	0,096	2,0	8,4	89
	Asiáticos	0,000039	0,0055	0,0055	0,12	8,4	91
Múltiple/desconocido	-	-	-	-	-	-	
Total: 99.711 individuos	-	-	-	-	-	-	

TS: Tipo salvaje (wild-type)

Metabolismo del hierro

Usualmente el hierro proveniente de la dieta, se absorbe a nivel intestinal a razón de 1-2 mg diarios, lo cual es suficiente para compensar las pérdidas fisiológicas por sudor y descamaciones celulares. Dependiendo de las necesidades del organismo, puede depositarse como ferritina dentro de las células. La mayoría del hierro plasmático deriva del catabolismo de los eritrocitos senescentes en las células reticuloendoteliales-macrofágicas.

Los niveles de hierro se encuentran normalmente entre 40-45 mg/Kg en el hombre y en 35 mg/kg en la mujer premenopáusica. La mayoría se ubica en la Hb (60%), menor cantidad en la mioglobina (10-15%), en las enzimas y citocromos (10%) y menos del 1% en el plasma unido a la transferrina.

La concentración sanguínea de hierro permanece

constante en condiciones normales y su prioridad es satisfacer las necesidades de la eritropoyesis. El hierro reciclado de los macrófagos más el absorbido por el intestino, es entregado a la transferrina para su reincorporación en los precursores eritroides. Se requieren 20 mg diarios para ser incorporados a la hemoglobina. El resto es almacenado primariamente en el hígado. Los depósitos a nivel hepático varían ampliamente desde 300 mg en la mujer premenopáusica a 1g en el hombre adulto, pero puede incrementarse a 25-30 g en un paciente con hemocromatosis. Resulta muy difícil para el organismo deshacerse del exceso de hierro ya que su excreción es muy limitada, siendo el sangrado el único mecanismo compensador posible. El paso regulatorio en el metabolismo del hierro se encuentra exclusivamente en el intestino. El exceso de hierro que entra al organismo tanto de los enterocitos como del reciclaje

de los macrófagos causa sobrecarga particularmente en el hígado, corazón y glándulas endocrinas¹.

El hierro es indispensable para funciones celulares como la síntesis de ADN (reacción de conversión de nucleótidos de ribosa a nucleótidos de desoxiribosa, necesarios para la replicación y división celular), la respiración celular (componente clave en la cadena de transferencia electrónica convirtiendo el Oxígeno en energía utilizable por la célula) y el transporte de Oxígeno a los tejidos (acoplado en forma ferrosa al grupo HEMO de cada molécula de globina, capta el Oxígeno que transportará a los tejidos). El exceso de hierro es dañino ya que cataliza la conversión de peróxido de Hidrógeno a radicales libres que atacan las membranas celulares, proteínas y ADN⁵. Los altos niveles de hierro causan severos daños oxidativos por la constante pérdida de electrones de alta energía desde la cadena respiratoria mitocondrial³.

Patogénesis de la Hemocromatosis Hereditaria¹

En la patogénesis de la HH entran en juego productos de genes (*Hamp*, *SLC40A1*, *Hjv*, *Tfr2* y *HEF*) que intervienen en el complejo proceso metabólico del hierro, por lo que alteraciones o mutaciones en ellos, afectarán la regulación del transporte de hierro a través del intestino delgado, placenta y macrófagos.

La HFE es una proteína codificada por el gen *HEF* (ubicado en el brazo corto del cromosoma 6), parecida al complejo mayor de histocompatibilidad clase I cuya hendidura es tan pequeña que no permite la presentación antigénica (Fig. 1). No une hierro, pero interactúa con el receptor 1 de transferrina (TfR1), el cual media la captación del hierro unido a transferrina por la mayoría de las células. La mutación C282Y (cisteína por tirosina en la posición 282) que es la mutación patogénica más frecuente de la HFE, está asociada con la disrupción de un puente disulfuro en la proteína, que es crítica para la unión con la β_2 -microglobulina. Esta interacción es necesaria para su estabilización, transporte intracitoplasmático y expresión en la superficie celular y en las membranas del endosoma donde interactúa con el TfR1. La mutación H63D, cuyo significado patogénico no se conoce, no altera la interacción HFE-TfR1.

En principio se creía que la HFE regulaba la captación de hierro mediada por la interacción HFE-TfR1 y que la disrupción ocasionada por la mutación podría alterar el mecanismo regulador a nivel intestinal. Hoy en día se cree que dicha interacción regula la expresión de la hepcidina y que la disrupción reduce su síntesis³.

Los síndromes de sobrecarga de hierro asociados a mutaciones de los genes *HFE*, *Tfr2*, *Hamp* y *Hjv*, son caracterizados por una inadecuada síntesis de hepcidina. Los hallazgos sugieren un modelo patogénico unificado para todas las formas de hemocromatosis, en el cual la HFE, el TfR2 y la HJV son reguladores independientes pero complementarios de la síntesis de la hepcidina en el hígado. La hepcidina

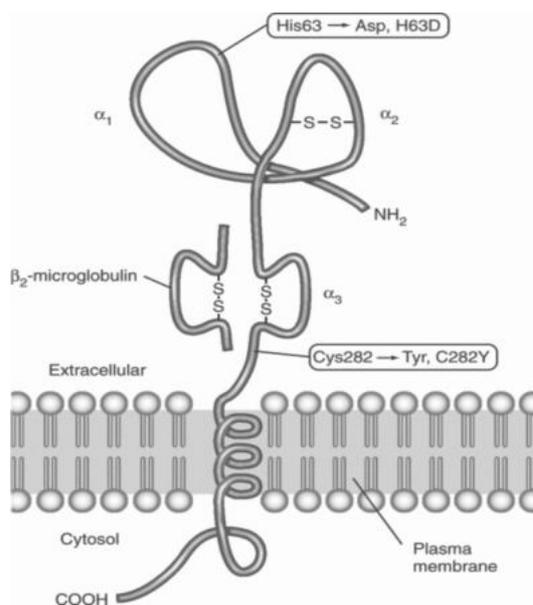


Figura 1. Molécula producto del gen *HFE*, con las mutaciones más frecuentemente encontradas en HH

es una molécula pequeña que a manera de hormona, juega un papel importante en la regulación sistémica del hierro³. Actúa directamente a nivel de la absorción intestinal o a nivel de la liberación del hierro de los macrófagos, mediante su interacción con la FPN, que es la única molécula exportadora de hierro celular¹⁸. Sirve como un regulador negativo ya que cuando se eleva, se reduce la absorción intestinal y el hierro de los macrófagos es retenido. Bajos niveles de hepcidina permiten un incremento en la captación del hierro intestinal y liberación de los macrófagos, con el consiguiente incremento a nivel plasmático y en las células parenquimatosas del organismo¹⁸.

Defectos en el metabolismo del Hierro³

El hierro es continuamente reciclado en el organismo. Su captación, almacenamiento y utilización deben estar cuidadosamente coordinados a nivel celular y sistémico. A nivel intracelular los niveles de hierro están controlados por las proteínas regulatorias 1 y 2, las cuales no están alteradas en la HH. La regulación sistémica del tráfico de hierro es menos conocida. Las señales desde los compartimientos de depósito (hepatocitos y macrófagos) y los sitios de utilización (fundamentalmente la médula ósea y las señales regulatorias eritroides) son transmitidas a un nivel central de control en el hígado, donde se regula la expresión de la hepcidina. Esta molécula controla el tráfico de hierro desde el lumen del intestino hacia el torrente circulatorio así como la liberación del hierro del compartimiento de depósito en los macrófagos.

Se cree que la hepcidina regula la homeostasis del hierro por su unión a la FPN (eje hepcidina-FPN). La FPN se expresa en las células que intervienen en el metabolismo del hierro, incluyendo al cincitiotrofoblasto, enterocitos duodenales, hepatocitos y macrófagos reticuloendoteliales, permitiendo su paso a través de ella. Cuando la hepcidina interacciona con la FPN, esta es internalizada, desfosforilada y degradada, disminuyendo la posibilidad de transferir hierro al plasma. Si se requiere hierro para la síntesis de hemoglobina en la médula ósea, se disminuye la síntesis de hepcidina, la FPN es reexpresada en las superficies celulares y el hierro pasa a la circulación. La hipoxia, la anemia y la deficiencia de hierro inhiben la síntesis de hepcidina.

La HJV es la proteína de membrana que promueve la señalización para la síntesis de hepcidina en el hepatocito. Es una molécula co-receptora para las llamadas proteínas morfogénicas de hueso (BMP), específicamente para la BMP6, cuyo receptor también se encuentra anclado en la membrana junto a ella. La HJV se encuentra como proteína transmembrana o en forma soluble. La forma soluble o HJVs compite con la BMP en la unión a su receptor. Un aumento en la concentración de hierro extracelular inhibe la liberación de HJVs. Una proteasa de serina, la matriptasa 2, en presencia de deficiencia de hierro, disminuye la expresión de la hepcidina porque cliva la HJV a su forma soluble. Existe otra proteína, la neogenina, que por un lado parece estabilizar a la HJV y por otro ayuda a su liberación como HJV soluble (HJVs); su papel es controversial.

La forma como la hepcidina detecta los niveles de hierro en sangre no es del todo conocida. Se ha demostrado que intervienen la HFE, Tfr2 y HJV así como las BMP. La BMP6, cuya producción local es inducida por el hierro extracelular, activa al gen *Hamp* y genera la expresión de hepcidina. Los ligandos de BMP interactúan con un limitado número de receptores de membrana en el hepatocito (complejo señalizador heterotetramérico tipo quinasa formado por dos moléculas tipo I y dos tipo II) y todos ellos activan una señal de trasducción a nivel intracelular. Los procesos involucran la fosforilación de receptores intracelulares SMAD1, SMAD5 y SMAD8, los cuales interactúan con el SMAD4 en el citoplasma. El complejo resultante trasloca al núcleo, donde activa la transcripción del gen de la hepcidina. Se cree que la HJVs compite con la BMP6 a su receptor, bien por secuestro de ligandos libres o por reemplazo del sitio de unión de la HJV al receptor de BMP, proveyendo así una modulación sensible del hierro a la hepcidina.

El hierro puede también estimular la expresión de otros moduladores y mediadores como el SMAD7, el cual parece atenuar la señal para la activación de hepcidina.

Como se mencionó anteriormente, la regulación de la hepcidina también parece depender de la HFE y su interacción normal con el Tfr1. La expresión de este

receptor en el hígado es baja y se reduce aún más con la sobrecarga de hierro por lo que se infiere que pareciera tener poca injerencia en la captación de hierro en el hepatocito (no así en el eritrocito). La mutación C282Y impide dicha interacción. La disrupción del HFE en el hepatocito produce reducción de la expresión de la Hpcidina.

El Tfr2, a diferencia del Tfr1, está altamente expresado en el hígado y no se afecta por los niveles de hierro intracelulares. También interactúa con la HFE formando un complejo sensor de hierro que modula la expresión de la hepcidina en respuesta a los niveles de transferrina diférrica en sangre. En ese modelo, la transferrina cargada de hierro y la HFE competirían con el Tfr1. En presencia de aumento de la saturación de transferrina (ST) sérica, la HFE se disocia del Tfr1 y queda libre para unirse al Tfr2. La HFE normal definitivamente interactúa con el Tfr1 y con Tfr2. Esas tres proteínas podrían constituir una unidad sensitiva funcional que envía la señal del hierro a la hepcidina. Podría señalar el alto contenido de hierro en sangre a un complejo efector como el de la BMP/HJV/SMAD, cooperar con él o formar una multiproteína compleja sensitiva. Estudios recientes indican que la presencia de HFE es necesaria para la efectiva señalización BMP/SMD en respuesta al hierro, sugiriendo que puede ayudar a sensibilizar al hepatocito a bajar los niveles de BMP.

Bases patogénicas comunes en Hemocromatosis³

Si uno o más componentes de la maquinaria sensora de los niveles de hierro se altera, la producción de hepcidina no coincidirá con los altos niveles de hierro, la liberación de hierro a nivel intestinal y macrofágico no será chequeada y se generará la sobrecarga y la hemacromatosis. En humanos la deficiencia de hepcidina ha sido asociada a la HFE¹⁹, al Tfr2²⁰, a la HJV²¹ y a la HAMP²².

En un modelo común para todas las formas de HH, las tres proteínas, HFE, Tfr2 y HJV son reguladores independientes y complementarios de la síntesis de la hepcidina en el hígado. Cuando las formas funcionales del *Hamp* son expresadas en un nivel normal y los tres reguladores funcionan normalmente, la cantidad de hierro transferido a la sangre será acorde a las necesidades y no habrá sobrecarga. Cuando hay pérdida de la función de HFE o Tfr2, se incrementa la cantidad de hierro que entra a la circulación, pero la cantidad de HJV es suficiente para la expresión de hepcidina. El hierro plasmático será procesado a menor velocidad y el depósito de hierro en los tejidos se hará en forma gradual. Cuando hay pérdida de HJV requerida para la síntesis de hepcidina, la sobrecarga es más severa y similar a la pérdida de la hepcidina propiamente dicha. Igual de severa puede ser cuando ocurren alteraciones conjuntas en HFE y Tfr2. Cuando la expresión de la hepcidina es normal, pero hay mutación en FPN, sobretodo en dominios que reaccionan con la hepcidina

o en aquellos que intervienen en la internalización de la FPN al unirse a la hepcidina, puede resultar en una resistencia a la hepcidina y Hemocromatosis (Enfermedad por Ferroportina)³

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas varían según las diversas formas de HH²⁻³.

1. Hemacromatosis HFE (Tipo 1): caracterizada por presentarse en caucásicos, fundamentalmente en hombres entre los 40 y 50 años de edad. Las manifestaciones clínicas predominantes son fatiga, piel oscura, artralgias y/o hepatomegalia. Cursa con elevación de la ST y de la ferritina sérica (FS).

2. Hemacromatosis HJV o HAMP (Tipo 2): caracterizada por presentarse tanto en caucásicos como no caucásicos, en ambos sexos y la edad de su expresión se encuentra entre los 15 y 20 años. Las manifestaciones clínicas predominantes son: impotencia, amenorrea y/o cardiomiopatía. Cursa con niveles altos de ST y FS.

3. Hemacromatosis Tfr2 (Tipo 3): Caracterizada por presentarse tanto en caucásicos como no caucásicos, en ambos sexos y la edad de su expresión se encuentra entre los 30 y 40 años. Las manifestaciones clínicas predominantes son: cardiomiopatía, endocrinopatía y enfermedad hepática. Cursa con elevación de ST y FS.

4. Enfermedad por Ferroportina (Tipo 4): Caracterizada por presentarse tanto en caucásicos como no caucásicos, en ambos sexos y la edad de su expresión se encuentra entre los 10 y 80 años. Existe el antecedente de tener un padre con hiperferritinemia inexplicable. Cursa con aumento inexplicable de FS con ST normal.

La hemocromatosis relacionada con la mutación del *HFE* (homocigocidad para la mutación C282Y) es el prototipo más frecuente de todas las variantes génicas.

Las manifestaciones clínicas usualmente comienzan en la adultez entre la década de los 40 y los 50²⁻³ y su comportamiento es variable ya que esta enfermedad, a diferencia de otras, no siempre progresa desde formas asintomáticas hasta el desarrollo de complicaciones mayores. Existe una alta proporción de individuos homocigotas que no desarrollarán nunca la enfermedad. Un meta-análisis realizado en el año 2006 de tres estudios poblacionales longitudinales en el que se hizo seguimiento por más de 20 años, concluyó que el progreso a enfermedad ocurre en una minoría de pacientes no tratados, el 38 al 50% de los homocigotas presentarán sobrecarga de hierro y el 10 al 33%, eventualmente desarrollaban morbilidad asociada a la hemacromatosis²³. Muchos estudios han sugerido una relativa baja penetración clínica¹⁰, muy baja en mujeres (probablemente por la menstruación que compensa la sobrecarga) y variable en hombres, con penetración bioquímica común. Por ese motivo, en la actualidad se considera que el diagnóstico de HH solo debe de

realizarse en presencia de manifestaciones fenotípicas²⁴. Sin embargo, existen discrepancias en cuanto a la definición de este término. Hay quienes consideran que el diagnóstico debe restringirse a los individuos que presenten sobrecarga férrica documentada con manifestaciones clínicas de la enfermedad²⁵. Dichos autores señalan como sobrecarga férrica documentada cuando se constata hiperferritinemia = 1000 ug/L asociada a un índice de ST = 45%, o a la presencia de hierro hepático (concentración de hierro en tejido hepático seco en mmol/g dividido entre la edad del paciente en años) = 1,9, determinado por biopsia hepática. Bajo esas premisas, el 28% de los hombres y el 1% de mujeres con un genotipo típico, desarrollan la enfermedad²⁵. Por el contrario, otros autores consideran que la elevación persistente de la ST = 45% asociada a hiperferritinemia, en ausencia de síntomas debe considerarse como la primera manifestación fenotípica de la enfermedad. De esta manera, hasta el 88% de los hombres homocigotas presentarían penetrancia bioquímica. Estudios recientes catalogan a la HH con una obvia penetración clínica incompleta. De manera que las interrogantes en relación a la prevalencia de varios estadios clínicos y la penetrancia clínica de las formas severas de la enfermedad están todavía en controversia.²⁶

Se cree que los pacientes con HH que progresan a niveles peligrosos de sobrecarga de hierro se debe a factores ambientales – adquiridos (dieta, abuso de alcohol, hepatitis, obesidad), relacionados al huésped (edad, género) y genéticos (genes modificadores), que influyen en la penetración del fenotipo²⁷. Ese comportamiento variable ha frenado la recomendación de su rastreo poblacional universal, lo cual ha sido motivo de debate. Expertos señalan que el rastreo poblacional para la HH no es apropiado porque la prevalencia, la penetración clínica y el cuidado óptimo del paciente asintomático no están bien determinados²⁸. Sin embargo la HH relacionada al gen *HFE* llena idealmente todos los criterios de la Organización Mundial de la Salud para ser rastreada como enfermedad médica y en base a ello se han realizado estudios en diferentes países. A pesar de que no hay acuerdo en cuanto a la manera más conveniente desde el punto de vista de costo – beneficio, la estrategia más utilizada es realizar la evaluación del fenotipo (evaluación bioquímica) y luego estudios genéticos²⁹, aunque esto podría ser menos sensible para el rastreo en mujeres.

La presencia de la mutación, alerta sobre la posibilidad de la expresión fenotípica pero no es suficiente para el diagnóstico de la entidad clínica. Como no hay forma de predecir cuales pacientes van a hacer las complicaciones, es recomendable un seguimiento y monitoreo periódico, así como la implementación de terapéutica precoz cuando se considere. En una primera fase existen alteraciones bioquímicas (elevación de ST y altos niveles de FS) y luego una menor proporción progresa a toxicidad orgánica²⁷. Aunque los homocigotas para la mutación C282Y y dobles heterocigotas C282Y/H63D han

demostrado tener mayor alteración bioquímica, algunos autores señalan que el aumento de la ST obedece mayormente a otras razones³⁰.

Los signos y síntomas clínicos pueden ir desde debilidad, letargia, disfunción gonadal y artralgias, hasta diabetes, piel bronceada, cardiopatía, hepatomegalia, cirrosis hepática, fibrosis hepática, carcinoma hepatocelular e insuficiencia pituitaria. Se ha descrito mayor susceptibilidad a cáncer de pulmón, tracto gastrointestinal, mama y próstata. Mientras más precoz se haga el diagnóstico y se implemente la terapéutica, estos signos y síntomas se reducirán, no progresarán o no se presentarán. La relación entre flebotomías y descenso de la carcinogénesis no está bien definida³¹.

Desde el punto de vista práctico se ha categorizado a la enfermedad en 5 estadios clínicos³².

Estadio 0: Sin alteración bioquímica y asintomático.

Estadio 1: Aumento de la ST y asintomático.

Estadio 2: Aumento de ST y FS. En este estadio se recomienda iniciar la terapéutica en base a flebotomías o sangrías.

Estadio 3: Aumento de ST y FS. Síntomas que alteran la calidad de vida: astenia, artralgias, impotencia, etc.

Estadio 4: Aumento de ST y FS. Aparece la cirrosis, diabetes *mellitus* o miocardiopatía. Riesgo vital dependiendo de la severidad de las complicaciones.

Los otros fenotipos relacionados a las tres mutaciones restantes comentadas, son muchos más raros siendo el comportamiento más severo en los homocigotas para las mutaciones de los genes *HAMP* y *HJV*, que las formas clásicas del *HFE* y las relacionadas a mutaciones del gen *TFR2*. Síndromes intermedios también pueden presentarse en individuos con heterocigocidad combinada de mutaciones múltiples de genes de hemocromatosis³³.

Falta mucho por conocer sobre los mecanismos moleculares regulatorios del metabolismo del hierro. El mejor conocimiento de la fisiopatología ayudará a entender mejor la variada expresión fenotípica, mejorar el diagnóstico y definir las estrategias terapéuticas adecuadas para cada caso¹.

Evaluaciones para-clínicas

Comúnmente el diagnóstico se basa en las alteraciones bioquímicas típicas las cuales son baratas y sencillas de realizar. La ST debe hacerse en ayunas para eliminar los falsos positivos³⁴. Valores por encima de 60% en hombres y 50% en la mujer tienen una sensibilidad aproximada del 92%, una especificidad del 93% y un valor predictivo positivo de 86% para la detección de los individuos homocigotas para la mutación C282Y³⁵. A medida que se baja el umbral del valor de corte, se aumenta la sensibilidad y se baja la especificidad y el valor predictivo positivo. La variación en los criterios de laboratorio utilizados por los diferentes autores dificulta el análisis de los resultados, no obstante, el valor de corte que usualmente se utiliza para pensar en el diagnóstico es de ST = 45%.

Valores de ferritina superiores a 300 ug/L en hombres y 200ug/L en mujeres soportan la existencia de sobrecarga de hierro sin desestimar la posibilidad de incremento como proteína reactante de fase aguda. La presencia de cirrosis o fibrosis es rara en individuos con ferritina menor de 1000 ug/L y transaminasas normales. Antes de disponer del diagnóstico molecular, la biopsia hepática era la que establecía el diagnóstico definitivo. En la actualidad solo se reserva para los casos no definibles por las pruebas genéticas. A todos los pacientes en los que se sospeche sobrecarga de hierro se les debe realizar evaluación de las mutaciones C282Y y H63D. La biopsia debe dejarse para pacientes en los que después de haberseles realizado el diagnóstico molecular, sea necesario determinar el grado de afectación hepática. Es recomendable en aquellos que tengan evidencia de una prolongada o severa sobrecarga (más de 40 años al momento del diagnóstico y FS en > 1000 ug/L).

La biopsia hepática sigue siendo el *gold estándar* para la cuantificación del hierro. Sin embargo, la necesidad de tomar un fragmento grande del órgano y los riesgos del procedimiento hacen que no sea utilizado por la mayoría de los clínicos³⁶.

Actualmente contamos con recursos en el campo de la imagenología que permiten hacer estas determinaciones. Así, la Resonancia Magnética cada día cobra mayor importancia en la medición del estatus del hierro corporal y de esta manera se logra detectar tempranamente la sobrecarga para prevenir disfunción orgánica. Es una técnica no invasiva y ampliamente accesible³⁶.

Aunque no hay acuerdo en realizar rastreos de la enfermedad en las poblaciones, si es aconsejable evaluar, por motivos preventivos, a los parientes consanguíneos en primer grado de los pacientes diagnosticados. Los individuos que resulten positivos para las mutaciones (C282Y homocigotas y doble heterocigotas C282Y/H63D), deberán ser evaluados para descartar la expresión fenotípica de la enfermedad. Los que no tengan alteraciones bioquímicas, deberán ser chequeados anualmente con el fin de detectar progreso. El momento idóneo para hacer las evaluaciones bioquímicas no está determinado, pero por el curso clínico de estas patologías, los niveles de ST y FS no se alteran antes de los 15-20 años. En caso de que hubiera alteración bioquímica importante al momento de la evaluación, se incluirán en un protocolo de tratamiento.

Tratamiento

Hace 60 años, la flebotomía fue utilizada por primera vez en el tratamiento de la HH. Desde entonces, la forma más sencilla, eficaz y barata de tratar a estos pacientes para evitar la injuria tisular a consecuencia de la sobrecarga de hierro sigue siendo la flebotomía, extrayéndose sangre total o sólo eritrocitos a través de procedimientos de aféresis³⁷. Sin embargo, no existen

guías terapéuticas basadas en la evidencia para el manejo de estos pacientes con flebotomías; no se han hecho estudios sistemáticos con relación al momento de inicio, frecuencia y momento de finalización de las mismas³. El tratamiento convencionalmente se inicia cuando existen valores elevados de FS y ST (estadio 2). Los pacientes con manifestaciones clínicas también se benefician de ellas ya que algunas secuelas son reversibles. En pacientes en estadio 3, la flebotomía logró mejoría total o parcial en el 86% de los pacientes aunque una tercera parte de ellos presentaron nuevos síntomas, más que todo de tipo articular³⁸. En pacientes en estadio 4, se logró mejorar el pronóstico. Hay reportes de reversión de la fibrosis hepática, de mejoramiento de la función cardíaca, mejor manejo de la diabetes, mejoría de la fatiga y disminución de la hiperpigmentación. El curso de la artropatía es variable. Los pacientes con complicaciones, tienen menor sobrevida. En cuanto al beneficio de la flebotomía para mejorar la sobrevida, es difícil de precisar ya que por razones éticas no se pueden hacer estudios aleatorios controlados.³⁹ En pacientes asintomáticos en tratamiento, la sobrevida es igual al resto de la población³.

La flebotomía reduce los depósitos de hierro, estimula la eritropoyesis y moviliza el hierro de las células parenquimatosas y otros sitios de depósito.

La guía para el inicio de la flebotomía emitida por los expertos antes de que se dispusiera del análisis de los resultados de la flebotomía en los pacientes con la mutación homocigota C282Y, era iniciar con valores de FS de 200ug/L en mujeres y 300ug/L en hombres⁴⁰. Se asumía que con estos valores ya el progreso de la enfermedad era inminente. Estudios demuestran que no todos estos casos van a desarrollar sobrecarga⁴¹. Si para el momento del diagnóstico molecular los niveles de FS están normales, el paciente no tiene sobrecarga de hierro. Hay acuerdo en que todo paciente con la mutación y niveles de FS en más de 1.000ug/L debe iniciar el tratamiento, pero en pacientes con niveles moderados (200-1000 ug/L), el criterio debe ser individualizado³⁹.

Usualmente se retira 1 unidad semanal que equivale a 200-250 mg de hierro hasta que el paciente logre una hipoferritemia. El Instituto Nacional de Salud de los EEUU estableció en 1998 que debían realizarse las flebotomías hasta que la FS estuviera por debajo de 50 ug/L y la ST por debajo de 50%. Luego, hacer mantenimiento con 3-4 flebotomías al año en los hombres y 1-2 en mujeres posmenopáusicas para mantener la FS en 25-50 ug/L, ya que diariamente se absorben 3 mg de hierro, es decir 270 mg en 3 meses. Los niveles de Hb /Hto se deben medir antes de cada flebotomía, los de FS después de 10-12 flebotomías y la ST puede ser medida cada año después de la depleción inicial de hierro. En caso de que el Hto sea = 33%, la flebotomía se debe aplazar por 15 días. Aproximadamente se requieren 20-30 flebotomías (equivalentes a la movilización de 7,5 g de hierro) para normalizar los depósitos tisulares en un paciente con

FS en más de 1000ug/L. Durante el mantenimiento los controles de FS deben hacerse cada 3 meses el primer año y luego cada 6-12 meses. El tratamiento dura de 2 a 3 años. En principio los controles deberían de hacerse por el resto de la vida. Se ha podido comprobar que normalizando los valores de FS, los de hepcidina continúan bajos. Esto sugiere que la ferritina no debería bajar mucho menos de 50 ug/L, para evitar que ocurra un incremento tóxico en la absorción de hierro durante el mantenimiento¹⁸. Por razones no conocidas, es poco probable que se produzca reacumulación del hierro una vez depletado, aunque hay autores que consiguieron reacumulación de ferritina después de la depleción y en ausencia de mantenimiento, en 10 de 21 casos estudiados¹⁸.

La mayoría de los pacientes tienen opiniones favorables para la flebotomía, pero hay un pequeño porcentaje que tiene opiniones negativas: problemas con los accesos venosos, consumo de tiempo, el hecho de que su sangre no sea utilizada como donación. Muchos desearían la administración de un fármaco efectivo en lugar del procedimiento³⁸. Entre las reacciones adversas presentadas se describen las reacciones vaso-vagales, para lo cual se aconseja una buena hidratación pre y post procedimiento; las flebitis, las cuales deben ser tratadas con calor local antiinflamatorios y rotando las venas en cada procedimiento y el desarrollo de anemia. Si un paciente desarrolla anemia después de pocos procedimientos, puede ser indicativo de que la elevación de la SF no era por sobrecarga³⁹.

Leitman y col⁴² utilizaron como medida para establecer la frecuencia y duración de la terapia el descenso del VCM. La terapia de mantenimiento se debía suspender al alcanzar un VCM en 3% por debajo del valor basal ya que se corresponde con niveles de FS en 27 ± 5 ug/L y ST en 22 ± 4 %. Los primeros estudios fueron realizados por el NIH; ellos señalaron que durante el mantenimiento, un descenso en el 5-10% del VCM por debajo del basal era apropiado para evitar la sobrecarga⁴³. Hay autores que recomiendan flebotomía semanal si la ferritina está sobre los 300 ug/L; bisemanal con niveles entre 200-299ug/L; cada 4 semana con niveles entre 100 y 199ug/L y cada 8 semana con niveles entre 50-99ug/L.⁴²

La remoción de hierro puede realizarse a través de procedimientos de aféresis. Para la realización de este procedimiento, al igual que para la flebotomía, el paciente no debe tener anemia y la eritropoyesis debe ser suficientemente rápida para reemplazar las pérdidas. Se necesita la máquina, el técnico y buen acceso venoso. La remoción de eritrocitos se calcula en base al sexo, peso, talla y nivel de Hto. Tiene la ventaja de que reduce la sobrecarga en mucho menor tiempo que la flebotomía ya que se pueden hacer extracciones dobles de eritrocitos⁴⁴. Los procedimientos siguientes se realizarán cada 2 semanas si los niveles de Hb están sobre 12 g/dL. En caso de valores por debajo de 12 g/dL, el procedimiento se pospondrá a 3 semanas o más.

Además de la flebotomía existe tratamiento medicamentoso para la sobrecarga de hierro. El uso de quelantes de hierro como la Desferroxamina (DFO) no ha sido exitoso en estos pacientes, por la forma de administración (parenteral y en infusión continua diaria), vida media corta y por los efectos secundarios (neurotoxicidad, pérdida de la visión, sordera, infecciones, etc). El Deferasirox es un quelante oral de reciente adquisición con mejor tolerancia y menos efectos secundarios. Actúa quelando el hierro libre y el intracelular. En la actualidad hay estudios en fase I/II y los resultados parecen ser prometedores, por lo que podría constituirse en una alternativa terapéutica⁴⁵. Otras recomendaciones como las dietéticas para reducir el aporte de hierro, son: reducir carnes rojas y la ingestión de frutas cítricas que incrementa la absorción y la no ingesta de alcohol que reduce la expresión de Hcpidina.

Uso de la sangre colectada en las flebotomías como donaciones alogénicas

Desde hace unos años se viene discutiendo la posibilidad de utilizar la sangre extraída a estos pacientes como donaciones para uso transfusional. Las regulaciones han variado en base a los hallazgos obtenidos a través de estudios realizados en los diferentes países, los cuales han tratado de detectar entre otras cosas: 1. Cuanta sangre se extrae en estos pacientes y cuanta es potencialmente utilizable para transfusión. 2. Cuán segura es al compararla con las donaciones voluntarias altruistas. 3. Cuantos pacientes están dispuestos a donar su sangre al saber su condición de HH. 4. Donde y como son atendidos estos pacientes. 5. Cuán costoso es el servicio para el paciente y para el banco de sangre en caso de que este asuma el tratamiento.

Estudios realizados en países de Europa³⁴, Australia¹¹ y América⁴⁶ demuestran que personas saludables con HH han sido donantes voluntarios de sangre. Sin embargo, no hay consenso en cuanto al uso de la sangre extraída en las flebotomías en transfusión. El principal argumento es que es un procedimiento que beneficia la salud y no un acto altruista⁴⁷, pero no existe contraindicación médica para que estos individuos, sanos desde otro punto de vista, sean donantes de sangre.

Análisis realizados por diferentes autores demostraron que entre el 23,2%⁴⁶ y el 55%^{42,46-48} de los pacientes con HH habían sido donantes voluntarios previo al diagnóstico y entre el 11 y 52% habían continuado donando después del diagnóstico^{46,49}. La mayoría de la sangre colectada fue donada por hombres^{46,48}, cuyas edades estaban mayoritariamente entre los 40-60 años. Entre el 67 y el 76% de estos pacientes fueron potencialmente elegibles como donantes. Se señalaron como causas predominantes de diferimiento, la conducta de riesgo, la intolerancia y mala colección (66,6 a 71,8%)^{42,46}, aunque en otros

estudios la causa predominante de rechazo fue el diagnóstico mismo⁴⁸.

El porcentaje de sangre potencialmente utilizable para transfusión varió entre 64,4 y 67,3% durante la depleción y ascendió durante el mantenimiento a 87,6%⁴⁶. El número de unidades (uds) conformes obtenidas fue mayor durante la depleción que durante el mantenimiento (2,6 uds/mes vs 0,5 uds/mes respectivamente)⁴⁸, lográndose incrementar el inventario en algunos centros de 4 a 14%⁴² y en otros hasta en un 40%⁵⁰.

Aunque comparativamente el porcentaje de aceptados entre los individuos normales (87,6%) difiere del de los pacientes-donantes, los autores sugieren que al compararlo con el índice de rechazo en donantes de primera vez, las diferencias no son tan grandes y su inclusión como donantes no debe ser desestimada⁴⁶.

Existe un interés mundial en aumentar las reservas de sangre para dar cobertura a las demandas transfusionales de los pacientes. La utilización de la sangre se ha incrementado más rápidamente que la colección; además el empleo de estrictos criterios de selección y de evaluación, así como los cambios demográficos, sociales y culturales han incidido directamente en el número de donantes y donaciones elegibles. De allí que la inclusión de los pacientes con HH como donantes ha ido ganando muchos partidarios, aunque persisten criterios divergentes. Los programas de flebotomías deberán estar en función del problema médico de estos pacientes-donantes y si no hay contraindicación, su sangre podría aprovecharse como donación⁴⁷.

En EEUU existe aproximadamente 1 millón de personas con HH. Tomando en cuenta sólo las unidades obtenidas durante el mantenimiento, es decir, 6 uds por paciente-donante al año, se estimaría una colección de 3 millones de unidades anuales, aunque no se podría asegurar, cuantas de ellas estarían aptas para ser transfundidas. El impacto de la aceptación de dichas donaciones en las reservas de los bancos de sangre dependerá de las características de cada país⁴⁸.

Los costos para la implementación de programas para la atención de estos pacientes-donantes por los bancos de sangre dependerán de factores locales que deberán incluir la disponibilidad de personal de enfermería entrenado, la implementación de las políticas apropiadas, la realización de pruebas de laboratorio adicionales, el establecimiento de una base de datos computarizada, la eliminación de la recuperación de fondos por el servicio (requisito establecido por la FDA y por otros organismos internacionales)⁵¹⁻⁵², lo cual deberá balancearse con la ganancia de un grupo de pacientes-donantes consecutivos que incrementaría de alguna manera las reservas de sangre⁴².

En EEUU desde 1999 se permite el uso de la sangre de las flebotomías terapéuticas para transfusión, pero se exigía que se señalara su procedencia en la etiqueta de la bolsa, la cual debía ser informada al paciente-receptor. Esto generó rechazo por parte de los clínicos por no tratarse de donaciones altruistas. Además se

establecía que si el paciente iba a donar con una frecuencia mayor a la establecida, debía tener una certificación médica. En el 2001 la FDA emitió un documento guía para los bancos de sangre que desearan distribuir sangre y componentes colectados de pacientes con HH sin hacer la rotulación en la etiqueta. También contempló las recomendaciones en caso de colectar sangre de esos individuos en una frecuencia mayor de la reglamentaria, sin que sea necesario un examen médico el día de la donación y proveyó de la guía necesaria para que los interesados solicitaran el permiso para la aplicación de los cambios⁵¹. En este documento se señala también la eliminación del cobro por el servicio, aplique o no como donante alogénico, requiriéndose la certificación por escrito de que el donante entendió la medida y la importancia de tener su diagnóstico en la historia. Países como Suiza, Canadá, Australia y Reino Unido no cobran por el servicio y todos a excepción del Reino Unido, utilizan la sangre para transfusión⁵². En el año 2006 la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea aprobó el uso de la sangre de estos pacientes para transfusión. Teniendo en cuenta que la incidencia de HH homocigota es de 1:1000, representa 40.000 potenciales donantes que podrían suplir más de 100.000 donaciones al año.⁵³

Puntos en controversia

El uso de la sangre proveniente de los pacientes con HH para transfusión sigue siendo controversial ya que no proviene de donantes altruistas. La discusión se ha enfocado básicamente en la calidad y seguridad de la sangre para el receptor, en el manejo de estos pacientes-donantes por parte de los bancos de sangre (ya señalado) y en el concepto de altruismo que debe estar implícito en toda donación. Los partidarios de su uso se apoyan en la premisa de que la HH es una enfermedad genética hereditaria, por lo tanto no transmisible. El hecho de que el paciente se beneficie de la flebotomía, en principio, no tendría nada que ver con su voluntad de donar su sangre. Como se ha mencionado, muchos de ellos eran donantes voluntarios antes del diagnóstico. La aceptación de estos pacientes como donantes se realizaría siguiendo los mismos pasos de selección y evaluación de una persona normal. En relación a la seguridad de la sangre, no existen evidencias que señalen que la sangre de estos pacientes-donantes sea más riesgosa que la de los donantes normales. Leitman y col⁴² no encontraron seroconversiones en 130 pacientes-donantes, durante 27 meses de tratamiento. Los que tuvieron pruebas serológicas positivas habían sido descartados por la historia clínica. En cuanto a la calidad, no hay evidencias de alteraciones cuantitativas ni defectos cualitativos en los eritrocitos de los pacientes. Tampoco hay elementos para pensar que el plasma pudiera causar algún problema en el receptor⁴⁹.

Se ha especulado que como los pacientes con HH tienen mayor incidencia de infecciones por *Yersinia*

enterocolitica y *Vibrio vulnificus*, teóricamente, podrían hacer bacteriemia para estos gérmenes con mayor frecuencia; pero resulta muy difícil de probarlo debido a la baja rata de transmisión de las infecciones por la transfusión y por lo largo, costoso y poco práctico que resultaría el estudio^{49,52}.

El hecho de que sean atendidos por el banco de sangre y no se les cobre el procedimiento (sean aceptables o no como donantes), eliminaría el incentivo económico que pudiera afectar negativamente la seguridad de la transfusión. El hecho de que se colecte la sangre en forma consecutiva y a una frecuencia mayor que lo usual, le imprime mayor seguridad por haber menor posibilidad de que la donación se encuentre en período de ventana no detectable por NAT⁴⁹. La frecuencia de la colección estimula la eritropoyesis por lo que el número de reticulocitos/bolsa debe ser mayor a lo normal y esto podría beneficiar a cierto tipo de pacientes con altos requerimientos transfusionales.

Los que están en desacuerdo con su inclusión como donantes, se apoyan en que la motivación ético-filosófica de estos pacientes-donantes no es el altruismo. Además del beneficio para su salud, obtienen un beneficio económico por no pagar el servicio.

El concepto de altruismo no contempla ningún beneficio y podría implicar algún sacrificio. El acto de ayudar solo tiene verdadero valor moral cuando se hace por razones altruistas⁵⁴. Sin embargo, no se podría catalogar a esa sangre como inaceptable porque la motivación no haya sido puramente altruista. Nadie escoge estar enfermo, pero el paciente si puede negarse a que su sangre sea utilizada en transfusión. McDonnell y col⁴⁸ señalan que la mayoría de los pacientes manifestaron su descontento al conocer que algunos bancos de sangre no utilizaban su sangre para transfusión. De hecho se ha reportado que aproximadamente el 0,5% de los donantes niegan su enfermedad para que los admitan como donantes de sangre. Hay que considerar la afectación psicológica a la que se exponen estos pacientes cuando no son aceptados como donantes y el simbolismo de la donación con la posibilidad de salvar vidas.

Pennings⁵⁴ hace la distinción entre flebotomía y donación de sangre. Las razones para la flebotomía pueden ser: por salud, para venderla, para almacenarla (autodonación) o para donarla. El motivo de la flebotomía no tiene que coincidir con el de la donación. El paciente puede no ir voluntariamente a la flebotomía pero puede donar voluntariamente su sangre. El paciente no se beneficia porque su sangre sea utilizada para transfusión, tampoco en el caso de que elija su destrucción. En la actualidad hay tendencias a favor de que la motivación sea altruista tanto para la flebotomía como para la donación.

Por último, en relación a la cuota de sacrificio que debería acompañar a un acto altruista, hay quienes subestiman el sacrificio del pinchazo, del traslado al banco de sangre, del tiempo invertido en el procedimiento, etc, a los que el paciente se somete para el tratamiento porque va implícito en el tratamiento

mismo y no en la donación. Este planteamiento no toma en cuenta las motivaciones hacia la donación y lo injusto del desperdicio de esta sangre. Si esto no tuviera valor, se podría también aplicar al donante de órganos después de la muerte, ya que en esas circunstancias no involucra sacrificio para el donante o este es mínimo ya que el costo se limitaría a firmar un consentimiento en vida.

Conclusión

La HH es un desorden hereditario multigénico por lo cual no es transmisible por la transfusión. No se han demostrado alteraciones en la sangre colectada de estos pacientes, que conlleven a riesgos adicionales en los receptores distintos a los de un donante ordinario. Los portadores del gen (estadios 0 y 1) no tendrían indicación médica de flebotomías ya que estarían bajo observación; si no tienen ninguna contraindicación y es su deseo, podrían ser donantes voluntarios como cualquier otra persona. Los que se encuentren en estadio 2 ó 3 de la enfermedad, que tengan una indicación médica de flebotomías para mejorar su condición, podrán ser considerados como donantes de sangre si manifiestan su voluntad de serlo en forma altruista y si no existe ninguna otra contraindicación que lo impida. Todavía la aceptación de estos pacientes como donantes no es universal. Los bancos de sangre de los países en los que son aceptados, deben estar acondicionados apropiadamente para la atención y manejo de estos pacientes. El incremento en el inventario por la sangre colectada de estos pacientes-donantes, dependerá de la prevalencia de la enfermedad en la población y de los protocolos de tratamiento que se establezcan con los clínicos que los diagnostican y controlan.

Referencias

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. *Bioch Bioph Acta* 2006 (1763):700-710
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Ellis MC, Fullan A, Hilton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang CE, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolf RK. . A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13(4):399-408).
- Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. In: Lynch J, Metz D. Section Editors. *Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology*: 2010;139:393-408
- Lucotte G, Dieterlen F: A European allele map of the C282Y mutation of hemochromatosis: Celtic versus Viking origin of the mutation? *Blood Cells Mol Dis* 2003;31(2):262-267)
- Yen A, Fanher T, Bowlus Ch: Revisiting Hereditary Hemochromatosis: Current Concepts and Progress. *Am J Med* 2006;119:391-399
- Steinberg KK, Gogswell ME, Chang JC, Caudill SP, McQuillan GM, Bowman BA, Grummer-Strawn LM, Samson EJ, Khoury MJ,

- Gallagher ML: Prevalence of C282Y and H63D mutations in hemochromatosis (*HFE*) general in the United States. *JAMA* 2001;285:2216-2222.
- Velati C, Piperno A, Fargion S, Colombo S, Fiorelli G. Prevalence of idiopathic haemochromatosis in Italy: study of 1201 blood donors. *Hematologica* 1990;75:309-312
 - Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Brugera M, Ascaso C, Oliva R: Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol* 2003; 38:745-750
 - Bastos Dias Barbosa K, Meirelles de Sousa A, Fonseca Chebli J, Proietti F, Portes Meirelles R, Leite de Souza J: Hereditary hemochromatosis population screening based on phenotype in Brazilian blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:430-434
 - De Gobbi M, D'Antico S, Castagno F, Testa D, Merlini R, Bondi A, Camaschella C: Screening selected blood donors with biochemical iron overload for hemochromatosis: a regional experience. *Hematologica* 2004;89:1161-1167
 - Legget B, Halliday J, Brown N, Bryant S, Powell L: Prevalence of hemochromatosis amongst asymptomatic among Australians. *Br J Haematol* 1990;74:525-530
 - Bastardo Ana: Hemochromatosis hereditaria: Prevalencia de las mutaciones C282Y y H63D en donantes de sangre venezolanos. Trabajo para optar al título de especialista en hematología. Universidad Central de Venezuela, Caracas – Venezuela, 2001.
 - Adams P, Reboussin D, Barton J, et al. Hemochromatosis and Iron-Overload screening in a racially diverse population. *N Eng J Med* 2005;352:1769-78
 - Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi G, Garozzo G, Carella M, Majorano N, Totaro A, Gasparini P. The gene *TFR2* is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000 (25):14-15
 - Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe hemochromatosis. *Nat Genet* 2003(33):21-22
 - Papanikolaou G, Samuels M, Luswing E, MacDonald M, Franchini P, Dube M, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff C, Radoski C, Pape T, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch T, Ganz T, Hayden M, Goldberg Y. Mutations in *HFE2* cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004(36):77-82
 - Montosi G, Donovan A, Totaro C, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, Trenor C, Gasparini Nm Andrews N, Pietrangelo A. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (*SLC11A3*) gene. *J Clin Invest* 2001;108:619-623
 - van Dijk B, Laarakkers C, Klaver S, Jacobs E, van Tits L, Janssen M, Swinkels D. Serum hepcidine levels are innately low in *HFE*-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin levels: *Br J Haematol* 2008; 142:979-985
 - Bridle KR, Frazer DM, Wilkin SJ et al. Disrupted hepcidin regulation in *HFE*-associated hemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003;361:669-673.
 - Nemeth E, Roetto A, Garozzo G et al. Hepcidin is decreased in *TFR2* hemochromatosis. *Blood* 2005; 105:1803-1806
 - Roetto A, Papanicolaou G, Politow M et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003;33:21-22
 - Park CH, Valore EV, Warnig AJ et al. Hepcidin a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-7810
 - Whitlock EP, Garly BA, Harris EL et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *An Intern Med* 2006;145:209-223
 - Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504
 - Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC et al. Iron-overload-related

- disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Eng J Med* 2008;358:221-230
26. Aguilar-Martínez P, Bismuth M, Blanc F et al. The Southern French registry of genetic hemochromatosis: a tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. *Hematologica* 2010;95(4):551-555
 27. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis –A new look at an old disease. *N Eng J Med* 2004;350:2383-2397
 28. Feder J, Penny D, Irrinki A et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1472-1477
 29. Dias Barbosa K, Meirelles de Souza A, Fonseca Chebli J, Proietti F, Portes Meirelles R, Leite de Souza J. Hereditary Hemochromatosis Population Screening based on phenotype in Brazilian blood donors. *Gastroenterol* 2005;39(5):430-434
 30. Barosi G, Salveschi L, Grasso M, Martinetti M, Bodini U et al. High prevalence of a screening-detected, HFE-unrelated, mild idiopathic iron overload in Northern Italy. *Hematologica* 2002;87:472-478
 31. Fargion S, Valenti L, Fracanzani H. Hemochromatosis gene (HFE) mutation and cancer risk: Expanding the clinical manifestations of hereditary iron overload. *Hepatology* 2010;51(4): 1119-1121
 32. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:36-41
 33. Meryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, Capron D, Viprakasit V, Miller A, McHugh P, Chapman J, Pointon V, Wimhurst K, Livesey K, Tanphaichitr V, Rochette K, Robson K. Digenic inheritance of mutations in HMO and HFE results in different types of haemochromatosis. *Hum Mol Genet* 2003(12):2241-2247
 34. Edwards C, Griffen L, Goldgar D, Drummond C, Skolnick M, Kushner J. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Eng J Med* 1988;318(21):1355-1362
 35. Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33(5):1321-1328
 36. Knovich MA, Storey J, Coffman L, Torti S, Torti F. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews* 2009;23:95-104
 37. Shi P, Ness P. Two unit red cell apheresis and its potential advantages over traditional whole-blood donation. *Transfusion* 1999;39:218-25
 38. McDonnell SM, Grindon B, Preston J, Barton J, Edwards C, Adams P. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. *Transfusion* 1999;39:651-656
 39. Adams P, Barton J. How I treat hemochromatosis. *Blood* 2010;116:317-325
 40. Barton J, McDonnell S, Adams P et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129(11):932-939
 41. Adams PC. Nature history of hemochromatosis heading down the up escalator? *Gastroenterology* 2008;135(6):1855-1857
 42. Leitman S, Browning YYY, Mason G, Klein H, Conry-Cantilena C, Bolan Ch. Hemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. *Transfusion* 2003;43:1538-1544
 43. Bolan CD, Cantilena CC, Mason G et al. Value of mean corpuscular volume as a guide to phlebotomy therapy in genetic hemochromatosis. *Transfusion* 2001;51:819-827
 44. Rombout-Sestrienkova E, van Noord PA, van Deusen CT, Subesma BJ, Nillesen-Meertens AE, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis –a pilot study. *Transfus Apher Sci* 2007;36(3):261-67.
 45. Pietrangelo A, Bonkovsky H et al. A phase I/II, open label, dose escalation trial using the once-daily oral chelator deferasirox to treat iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Journal of Hepatology* 2009,50: Suppl193A
 46. Barton J, Grindon A, Barton N, Bertoni L. Hemochromatosis probands as blood donors. *Transfusion* 1999;39:578-585
 47. Rosvik A, Ulvik K, Wentzel-Larsen T, Herving T. Blood donors with hereditary hemochromatosis. *Transfusion* 2010; 50:1787-1793
 48. McDonnell SM, Grindon B, Preston J, Barton J, Edwards C, Adams P. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. *Transfusion* 1999;39:651-656
 49. Conry-Cantilena C. Phlebotomy, blood donation and Hereditary Hemochromatosis. *Transfusion Medicine Reviews*.2001;15(2):136-146
 50. Voelker R. Hemochromatosis patients are untapped source of blood as war, shortages loom. *JAMA* 2003;289:1364-6
 51. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Variances for Blood Collection from individuals with Hereditary Hemochromatosis. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
 52. Tan L, Khan M, Hawk III J, for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Use of blood therapeutically drawn from hemochromatosis patients. *Transfusion* 1999;39:1018-1026
 53. Quintero E. Tratamiento de la Hemocromatosis Hereditaria. *Prog Hepatol* 2010. <http://www.hepatoinfo.com/progresoshepatologia.php?f=201004>.
 54. Pennings G. Demanding pure motives for donation: the moral acceptability of blood donations by haemochromatosis patients. *J Med Ethics* 2005;31:69-72