

Dinámica metabólica en pacientes con hemocromatosis secundaria.

Metabolic dynamics in patients with secondary hemochromatosis.

Samuel Molina Naranjo¹

¹ Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Contacto: samuel.molina@upb.edu.co

RESUMEN

El hierro corporal tiene una relación muy estrecha con el hígado. Fisiológicamente, el hígado sintetiza transferrina, la cual es la proteína encargada del transporte sanguíneo de hierro; ceruloplasmina, actuando a través de la oxidación de hierro de la forma $Fe^{(+2)}$ a $Fe^{(+3)}$, y hepcidina, el regulador maestro del hierro sistémico. También almacena hierro dentro de la ferritina y sirve como depósito de hierro, protegiendo a la célula de la toxicidad del hierro libre y asegurando el suministro de hierro al cuerpo cuando sea necesario. El hígado es, junto al bazo, un órgano fundamental en el almacenamiento del hierro, así como la recepción del mismo desde el intestino y el bazo, y por lo tanto, está altamente expuesto a la sobrecarga de hierro cuando el hierro en plasma está en exceso, especialmente debido a su alta afinidad por el hierro unido a la transferrina no plasmática. El hígado se afecta mucho cuando el exceso de hierro está relacionado con la hipohepcidinemia como en la HFE, hemojuvelina, hepcidina y hemocromatosis; relacionada con el receptor 2 de transferrina, o con la resistencia a la hepcidina, como en la enfermedad de ferroportina tipo B.

Palabras Clave: Hemocromatosis, sobrecarga de hierro, Ferritina, Hepcidina, Metabolismo del hierro, Absorción gastrointestinal.

ABSTRACT

Body iron has a very close relationship with the liver. Physiologically, the liver synthesizes transferrin, in charge of blood iron transport, ceruloplasmin, acting through its ferroxidase activity, and hepcidin, the master regulator of systemic iron. It also stores iron inside ferritin and serves as an iron reservoir, both protecting the cell from free iron toxicity and ensuring iron delivery to the body whenever needed. The liver is first in line for receiving iron from the gut and the spleen, and is, therefore, highly exposed to iron overload when plasma iron is in excess, especially through its high affinity for plasma non-transferrin bound iron. The liver is strongly involved when iron excess is related either to hepcidin deficiency, as in HFE, hemojuvelin, hepcidin, and transferrin receptor 2 related haemochromatosis, or to hepcidin resistance, as in type B ferroportin disease.

Keywords: Hemochromatosis, Iron overload, Ferritin, Hepcidin, Iron metabolism, Gastrointestinal absorption

Cómo citar:

Molina Naranjo, S. Dinámica metabólica en pacientes con hemocromatosis secundaria. Revista Ciencia Y Salud, 6(2), Pág. 49-56. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i2.402>

Recibido: 03/Nov/2021

Aceptado: 21/Feb/2022

Publicado: 08/Abr/2022



Materiales y métodos

Se hizo efectiva una recopilación bibliográfica contemporánea en bases de datos de libre acceso con enfoque en las ciencias de la salud tales como: Science, Nature y PubMed, usando su respectivo buscador empleando palabras clave como iron overload, y metabolismo del hierro. Las referencias fueron recopiladas para proveer accesibilidad completa al documento.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis hereditaria (primaria) es un trastorno genético que causa una sobrecarga de hierro primaria y se caracteriza por un aumento de la absorción intestinal de este mismo y su acumulación progresiva en diferentes órganos y tejidos dentro del cuerpo. Los niveles de hierro en la enfermedad pueden aumentar de 10 a 30 veces más en comparación a su concentración fisiológica normal (1,2,3).

La sobrecarga de hierro hereditaria está caracterizada por la acumulación de hierro en distintos órganos o tejidos, o incluso células individuales o compartimentos subcelulares. Toda la etiología se deriva de mutaciones en genes directamente implicados en la regulación del metabolismo del hierro, como el funcionamiento de la hepcidina, la absorción celular de hierro, la gestión y la exportación, el transporte y almacenamiento de hierro (4). La mutación más común en este tipo de hemocromatosis es la mutación del gen regulador homeostático del hierro (HFE; también conocido como gen High Fe), ubicado en el brazo pequeño del cromosoma 6, que puede mostrarse en más de una posición a lo largo de la cadena de aminoácidos. Una de sus variantes es C282Y. En adición a esto, puede ser causada también por una mutación en el receptor de transferrina 2 (TfR2), hemojuvelina o hepcidina (5,6,7).

La carga total de hierro corporal se acerca a los tres o cuatro gramos. Aproximadamente dos tercios de esta cantidad están almacenados al interior de los eritrocitos, en moléculas de hemoglobina; el hierro eritrocitario circula en el plasma y les proporciona oxígeno a las células circulantes, mientras que se dirige hacia la médula ósea para servir como fuente a cerca de doscientos billones nuevos glóbulos rojos.

Es posible decir entonces que el hierro juega un papel importante en la respiración, y sin hierro, el cuerpo humano no estaría en condiciones de realizar el proceso de la ventilación en los capilares pulmonares. Es incluso más importante si menciona que el hierro también participa en la producción de energía a través de ATP a nivel celular y molecular, en la cadena de transporte de electrones de cada mitocondria. El hierro también tiene otras funciones como incorporarse a la mioglobina del músculo para generar energía o crear un gradiente electroquímico utilizado para generar moléculas de ATP en las mitocondrias, además de catalizar reacciones enzimáticas metabólicas relacionadas con el metabolismo de lípidos o síntesis de ADN. (5,6,7,8)

La única fuente de hierro es exógena, principalmente proviniendo de la dieta, la cual proporciona alrededor de diez a veinte miligramos por día, de los cuales solo un décimo se absorbe (uno a dos miligramos por día) (5,9).

Dependiendo de su origen, la sobrecarga de hierro se puede dividir en primaria y secundaria. En el caso de la primera, cuando se asocia a factores genéticos o enfermedades adquiridas. Este tipo de hemocromatosis puede también ocurrir en pacientes que sufran de trastornos crónicos relacionados con la eritropoyesis o distintos tipos de anemia como anemia sideroblástica o falciformes, mielodisplasia o β -talasemia (10,11,12,13).

Se origina por un defecto inicial en la regulación de la homeostasis del hierro que se acumula en el parénquima de varios órganos, particularmente en el hígado, páncreas y corazón; y eventualmente causa daño terminal de órganos.

En cuanto a la sobrecarga de hierro secundaria, se puede decir que es el resultado de una ingesta de hierro exógena dada por ciertos tipos de dietas, o incluso por repetidas transfusiones de sangre, administración parenteral de hierro o suplementos de este.

Es importante discriminar entre los términos “hemocromatosis” y “sobrecarga de hierro”, ya que el primero se refiere a la patología, fisiopatología y etiología de la homeostasis de hierro y el segundo se refiere al fenómeno metabólico presente en el organismo del paciente (14).

Metabolismo del hierro

Absorción

La absorción de hierro se produce en el duodeno y la sección superior del yeyuno; y depende de mecanismos de transporte específicos. La proteína transportadora Divalent Metal Transporter 1 (DMT1), ubicada en la superficie apical de los enterocitos, facilita la captación de hierro ferroso no hemo de la luz intestinal. El hierro férrico en la luz intestinal debe reducirse a hierro ferroso por la citocromo B reductasa duodenal (DcytB) antes de ser captado por DMT1. El hierro dentro de los enterocitos puede almacenarse como ferritina o transferirse al torrente sanguíneo con la asistencia de la proteína ferroportina. Una vez en la sangre, el hierro se une a la proteína de transporte transferrina y se traslada principalmente a la médula ósea para la eritropoyesis. Una parte es absorbida por los macrófagos en el sistema reticuloendotelial como reserva de almacenamiento.

Regulación

La absorción de hierro está regulada principalmente por un péptido llamado hepcidina, que se expresa en el hígado. La hepcidina funciona uniéndose directamente a la ferroportina, lo que provoca su degradación y por lo tanto, impide que el hierro abandone la célula. La hepcidina también funciona al inhibir la expresión del gen DMT1, lo que reduce la absorción de hierro.

Excreción

En primer lugar, es importante tener en cuenta que el cuerpo humano no tiene un mecanismo específico para la excreción de hierro y que, por lo tanto, los niveles de hierro se equilibran mediante la regulación de la absorción de hierro para igualar las pérdidas naturales. Este hierro puede ser hierro hemo de fuentes animales o hierro no hemo de cereales integrales, nueces, semillas, legumbres y verduras de hoja verde. La diferencia radica en su origen animal o vegetal. El hierro tipo hemo se absorbe más fácilmente que el hierro inorgánico, que consta de hierro férrico y ferroso. El hierro férrico primero debe reducirse a la forma ferrosa antes de que se absorba. El hierro se almacena en dos formas, la ferritina y su derivado insoluble, la hemosiderina. Todas las células tienen la capacidad de secuestrar hierro en ambas formas.

Epidemiología

La hemocromatosis hereditaria es el trastorno autosómico recesivo más frecuente en la población de etnia blanca, con una prevalencia de 1 de cada 300 a 500 personas. La hemocromatosis hereditaria tipo 2, 3 y 4 se observa en todo el mundo, pero el tipo 1 se observa principalmente en personas de ascendencia del norte de Europa. La prevalencia de hemocromatosis es la misma en Europa, Australia y otros países occidentales con exceso de personas de ascendencia celta, en cambio, es menos frecuente en pacientes de ascendencia africana. La población blanca tiene un riesgo seis veces mayor de desarrollar la enfermedad que la población negra. (18,19,20,21)

En la hemocromatosis, los hombres se ven afectados alrededor de 2 a 3 veces más a menudo que las mujeres, por lo que la proporción estimada entre los dos es de 1.8: 1 a 3: 1. Las mujeres con hemocromatosis se vuelven sintomáticas más tarde en la vida que los hombres debido a la pérdida de sangre y la consiguiente excreción de hierro asociada con la menstruación, mientras que en los hombres, la enfermedad suele manifestarse en la quinta década; sin embargo, en las mujeres, se presenta a menudo en la sexta. Por el contrario, la hemocromatosis en la población juvenil puede aparecer en personas de 10 a 30 años (22,23,24).

Se trata de la enfermedad genética más común en América del Norte. Los pacientes suelen tener ascendencia del norte de Europa, notablemente Escandinavia y Gran Bretaña (25).

Existe una fuerte conexión con las poblaciones celtas, pero es importante reconocer que el imperio celta incluía países como el norte de Portugal y se extendía hasta Turquía, en su momento; sin embargo, los países europeos con mayor prevalencia incluyen a Irlanda, Francia y Dinamarca. Los genes de la hemocromatosis probablemente llegaron a América del Norte con los Vikingos y otros exploradores del Reino Unido, Francia y Portugal, es decir, de la Europa del Oeste. La migración de inmigrantes europeos a América del Norte, Australia y Sudáfrica ha dado lugar a grandes poblaciones de hemocromatosis dentro de estas áreas, dado que el estudio de Haemochromatosis and Iron Overload Screening, cuya traducción es Detección de hemocromatosis y sobrecarga de hierro (HEIRS) fue un gran análisis poblacional multiétnico sobre la sobrecarga de hierro, llevado a cabo sobre 101168 participantes a lo largo de Norte América; no hubo casos asiáticos y se presentaron muy pocos en poblaciones afroamericanas e hispanas (25-26).

Características clínicas

La clásica tríada de cirrosis, piel bronceada y diabetes es ahora poco frecuente en la hemocromatosis hereditaria de inicio en la edad adulta gracias al diagnóstico oportuno.

Los síntomas más comunes en la presentación en los adultos de mediana edad son fatiga, malestar, artralgia (a veces asociada con hepatomegalia) niveles de aminotransferasas ligeramente aumentados). Además, los pacientes suelen presentar un aumento en los valores de saturación de transferrina, encontrados incluso en ausencia de síntomas; los niveles de ferritina sérica determinan la acumulación de hierro en los tejidos y valores superiores a 1000 ng por mililitro pueden asociarse a cirrosis hepática subyacente en personas homocigotas para la mutación C282Y, independientemente de su edad o niveles séricos de enzimas hepáticas (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

Las personas con hemocromatosis hereditaria a menudo se descubren al azar en relación con la toma de muestras de sangre de rutina y aproximadamente el 75% es asintomático al momento del diagnóstico: la mayoría de las personas no presenta síntomas en la etapa inicial de la enfermedad (28).

Con una acumulación de hierro en varios tejidos y órganos, los pacientes desarrollan síntomas y un riesgo de afectación de órganos, por lo tanto, el cuadro clínico variará dependiendo de qué tan temprano o qué tan tarde se haga el diagnóstico y qué tan prontamente se inicie el tratamiento.

Los síntomas se observan con mayor frecuencia después de los 30 años en hombres y después de la menopausia en mujeres (28, 29, 30).

En un estudio danés de 179 pacientes, los primeros síntomas fueron fatiga (80%), artralgias (65%) y disminución de la libido (40%). En otro estudio noruego, los síntomas más comunes también fueron fatiga (46%), artralgias (44%) y disminución de la libido (26%), por lo que, en conjunto, estos síntomas tienen un impacto negativo en la calidad de vida. Dado que la fatiga también es un síntoma bien conocido de la deficiencia de hierro, algunos pacientes comienzan a tomar suplementos de hierro por iniciativa propia o por recomendación de su médico, sin un examen previo (31).

El exceso de hierro se acumula predominantemente en los hepatocitos. El primer signo de disfunción hepática, el dolor abdominal es persistente, con un aumento significativo de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. A concentraciones de ferritina por encima de 700 - 800 Qg / L, comienza a desarrollarse fibrosis hepática.

Si no se inicia el tratamiento de depleción de hierro (flebotomía), el hierro acumulado aumenta y la fibrosis puede progresar en el hígado y generar cirrosis, que posteriormente puede complicarse por problemas hepáticos como la insuficiencia y carcinoma hepatocelular. El desarrollo de la cirrosis hepática también puede ser provocado por otras comorbilidades hepáticas como la enfermedad hepática alcohólica o enfermedades virales como la hepatitis. La cirrosis se observa en pacientes con niveles altos de ferritina, con concentraciones

superiores a 1.000 Qg / L; un nivel de ferritina por debajo de 1000 Qg / L tiene un valor predictivo negativo del 95% en el diagnóstico de cirrosis (37).

Entre los pacientes con cirrosis hepática seleccionados al azar, la prevalencia de genes homocigotos para la mutación C282Y es 10 veces más alta que en la población de base, lo que enfatiza la importancia de investigar a todos los pacientes con cirrosis hepática para la hemocromatosis.

En cuanto al miocardio, se sabe que es particularmente sensible al estrés oxidativo inducido por el hierro debido al alto contenido de mitocondrias y al bajo contenido de antioxidantes. Como consecuencia de la miocardiopatía inducida por hierro, la disfunción diastólica restrictiva y varias formas de arritmia se observan en la etapa inicial. Posteriormente, los pacientes pueden desarrollar arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca manifiesta, que anteriormente era una causa frecuente de muerte en pacientes con hemocromatosis.

En las extremidades, la artritis ocurre con mayor frecuencia en los dedos meñiques, especialmente en la segunda y tercera articulación, pero las articulaciones más grandes también pueden verse afectadas. Por lo general, varias de estas se ven afectadas simultáneamente, aunque la patogenia sigue sin estar clara.

Hay varios grados de depósitos de hierro en la membrana sinovial, pero no existe una asociación directa entre la magnitud de la sobrecarga de hierro y la aparición de artritis. Se ha descrito artritis en varios casos de hemocromatosis hereditaria en pacientes sin sobrecarga de hierro significativa, lo que indica que otros pueden estar implicados otros factores además del hierro per se (por ejemplo, factores genéticos aún desconocidos asociados con la mutación C282Y) (38).

Finalmente, en pacientes con hemocromatosis clínica avanzada, la combinación del depósito de hierro en la piel y la estimulación concurrente de la producción de melanina por los melanocitos puede conducir a un exceso de pigmentación de la piel, la mayoría de las veces en forma de sol con aspecto bronceado o grisáceo, que en combinación con la diabetes mellitus antes se llamaba “diabetes de bronce”.

Métodos diagnósticos

Las dos pruebas clave para detectar la sobrecarga de hierro son:

Saturación de transferrina sérica, la cual mide la cantidad de hierro unido a transferrina que transporta hierro en sangre. Los valores de saturación de transferrina superiores al 45% se consideran sugestivos.

Prueba de ferritina sérica, que estima la cantidad de hierro almacenada en el hígado.

Si los resultados de la prueba de saturación de transferrina sérica son más altos de lo normal, es responsabilidad del médico evaluar la transferrina sérica.

Debido a que varias otras afecciones también pueden causar niveles elevados de ferritina, como por ejemplo la diabetes y las cardiopatías, ambos análisis de sangre suelen ser anormales entre las personas con este trastorno y es mejor realizarlos después de haber estado en ayunas.

Trastornos mucho más raros causados por mutaciones de otros genes involucrados principalmente en la homeostasis del hierro son difíciles de cubrir adecuadamente, pero también parecen ser distintos del síndrome de hemocromatosis hereditaria. La aceruloplasminemia, por ejemplo, implica una pérdida de la actividad de la ferroxidasa plasmática, que (como la pérdida de la actividad de la ferroportina) altera la salida de hierro celular, a veces provocando anemia microcítica hipocrómica; es por esto que el hierro se acumula en varios órganos, incluido el hígado, pero predomina la afectación cerebral y la presentación casi invariablemente implica anomalías neurológicas.

En cuanto a la atransferrinemia o hipotransferrinemia, afecta drásticamente el transporte de hierro plasmático y la entrega de hierro a la médula ósea, siendo su principal característica la anemia severa (como era de esperar); sobrecarga de hierro en los tejidos que resulta de mecanismos compensatorios por aumento en la absorción intestinal de hierro.

Por último, está la combinación de carga masiva de hierro hepático e insuficiencia hepática perinatal que a menudo se conoce como “Hemocromatosis neonatal” y suele ser mortal. Su naturaleza hereditaria es incierta, aunque se han descrito casos familiares.

Tratamiento

La deferiprona (ferriprox o L1) fue descubierta en 1984 como el primer quelante disponible por vía oral, y aunque está disponible a nivel mundial, no se comercializa en Norte América. Es una molécula bidentada y se une al hierro en un complejo 3: 1, posteriormente se excreta predominantemente por vía renal, aunque cuenta con metabolismo hepático variable.

Tiene la desventaja de tener que tomarse tres veces al día de forma oral y de generar riesgo de agranulocitosis en un 1%, junto con artropatías / artralgia, y más efectos secundarios relacionados. Se ha demostrado que puede reducir el hierro corporal total almacenado, durante un período de 12 meses, a una dosis estándar de 75 mg / kg / día administrados en tres dosis divididas.

La deferoxamina es el único agente parenteral. Fue el primer fármaco disponible para la quelación del hierro, con más de 30 años de experiencia.

Su eficacia se ha visto obstaculizada por problemas de cumplimiento, debido a la administración parenteral necesaria. Es una molécula de alto peso molecular, que cuenta con una unión 1: 1 con el hierro. Su gran tamaño evita una eficaz formulación oral. La dosis estándar para adultos es de 30 a 60 mg / kg / día por infusión subcutánea lenta durante la noche, 5-7 días durante la semana. Alternativamente, se puede administrar como una infusión intravenosa. Se excreta predominantemente en la orina. La toxicidad incluye daño ótico- y oftálmico, artralgia y artritis, deficiencia de zinc y reacciones cutáneas localizadas, además de los efectos de clase de neutropenia e insuficiencia renal. Es importante mencionar que la quelación intensiva con deferoxamina se asocia con reducción esquelética crecimiento en la niñez.

El deferasirox es el más nuevo de los tres quelantes, licenciado en 2005/2006. Está disponible por vía oral, con una unión 2: 1 complejo con el hierro. La excreción de hierro se realiza por vía fecal.

Los efectos son comúnmente erupción cutánea (10%) y malestar gastrointestinal (15%), que generalmente desaparecen después del período de tratamiento inicial, sin embargo, aunque menos común, una complicación grave es la transaminitis.

CONCLUSIONES

Es posible concluir de esta revisión que la hemocromatosis hereditaria es una patología diversa que presenta orígenes variados con manifestaciones heterogéneas que afecta principalmente el hígado, miocardio y articulaciones. Es por esto que se han desarrollado numerosos tratamientos como alternativas, al igual que herramientas que asistan en la evaluación de diferentes pacientes con predisposición genética a las sobrecargas de hierro, entre las cuales se encuentran la deferoxamina, deferiprona y la prueba de transferrina sérica que sirven de ayuda como aproximación al síndrome y enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fowler C. Hereditary Hemochromatosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2008;20(2):191-201.
2. Tivall AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33(5):1321-8.
3. Whittington CA, Kowdley KV. Review article: haemochromatosis. *Aliment*
4. Ranchini M, Veneri D. Hereditary hemochromatosis. *Hematology* 2005;10(2):145-9

5. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice
6. Guideline by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2011;54:328-43.
7. Tavill AS. American association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology; American gastroenterological association. diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001;33:1321-8.
8. Ranchini M, Veneri D. Hereditary hemochromatosis. *Hematology* 2005;10(2):145-9
9. Little DR. Hemochromatosis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 1996;53(8):2623-8.
10. Meeker JA, Miller SM. Hereditary hemochromatosis. *MLO-Online* 1996. p 10-8. Available at: www.mlo-online.com. Accessed September 16, 2007
11. Griffiths WJH. Review article: the genetic basis of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:331-42.
12. Omena J, Curioni C, Cople-Rodrigues C dos S, Citelli M. The effect of food and nutrients on iron overload: what do we know so far? *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;1-10.
13. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica*. 1998;83:447-55.
14. Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008;20:191-201.
15. Fowler C. Hereditary Hemochromatosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2008;20(2):191-201.
16. Tivall AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33(5):1321-8.
17. Whittington CA, Kowdley KV. Review article: haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1963-75.
18. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016;3
19. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol*. 2015 May;37 Suppl 1:25-30.
20. Lucotte G. Celtic origin of the C282Y mutation of hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis* 1998;24:433-8.
21. Distante S, Robson KJ, Graham-Campbell J, Maiz-Villena A, Brissot P, Worwood M. The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Hum Genet* 2004;115:269-79.
22. Symonette C, Adams PC. Do all hemochromatosis patients have the same origin? A pilot study of mitochondrial DNA and Y-DNA. *Can J Gastroenterol* 2011;25:324-6.
23. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, Acton RT, Harris EL, Gordeuk VR, Leiendecker-Foster C, Speechley M, Snively BM, Holup JL, Thomson E, Sholinsky P. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-78

24. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A Population-Based Study of the Clinical Expression of the Hemochromatosis Gene. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 2;341(10):718-24.
25. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207
26. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and in patients with liver disease. *Ann Intern Med* 1999;130:953-62.
27. Burke W, Thomson E, Khoury MJ, et al. Hereditary hemochromatosis: gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998;280:172-8.
28. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36
29. Cappellini MD, Perrotta S, Agaoglu L et al. Efficacy and safety of deferasirox (ExjadeH) in patients with beta-thalassemia major treated for up to 5 years. *ASH Annu Meet Abstr* 2009; 114: 4063.
30. Daar S, Pathare A, Nick H et al. Reduction in labile plasma iron during treatment with deferasirox, a once-daily oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 2009; 82: 454-457.
31. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: Practical patient management. *Am J Hematol* 2008; 83: 398-402.
32. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD et al. Efficacy and safety of deferasirox (ExjadeH) in beta-thalassemia patients with myocardial siderosis: 2-year results from the EPIC cardiac sub-study. *ASH Annu Meet Abstr* 2009; 114: 4062
33. Smith G, Pennell DJ, Porter JB et al. Improvement in right ventricular function following 1 year of deferasirox therapy in patients with betathalassemia. *ASH Annu Meet Abstr* 2009; 114: 5106.
34. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beat-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol* 2009; 82: 458-465.
35. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of .30 mg/kg per d in patients with transfusiondependent anaemia and iron overload. *Br J Haematol* 2009; 147: 752-759.
36. Evans E, Kleinert, DA, Mennitt K et al. Iron chelation with deferasirox in thalassemia major patients with low iron burdens and moderate to high transfusion regimens. *ASH Annu Meet Abstr* 2009; 114: 407
37. Chirnomas D, Smith AL, Braunstein J et al. Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. *Blood* 2009; 114: 4009-4013.
38. Garbowski MW, Fabre M, Evans P, Porter JB. Vitamin C status in transfusionally iron-overloaded patients on long-term deferasirox and its relationship to myocardial iron removal. *ASH Annu Meet Abstr* 2009; 114: 2005.