

# Hemocromatosis hereditaria

## Hereditary hemochromatosis

Mónica Tapias M. MD;<sup>1</sup> Víctor Idrovo C. MD<sup>2</sup>

### RESUMEN

La hemocromatosis hereditaria es un trastorno del metabolismo del hierro. Es común en poblaciones con ascendentes europeos. Sin embargo, frecuentemente es subdiagnosticada en parte al confundirse con variantes de la cirrosis alcohólica o con otras enfermedades como la artritis.

Es un trastorno autosómico recesivo que produce sobrecarga de hierro asociado con la mutación del gen HFE el cual está localizado en el cromosoma 6. En muchos casos la mutación resulta de una sustitución de una tirosina por una cisteína en la posición 282 de la proteína HFE (C282Y). Ésta ha sido originalmente descrita en poblaciones con antecesores célticos (o vikingos) del norte de Europa desde hace más de 2000 años. La mutación homocigota: C282Y/C282Y es ahora encontrada aproximadamente en 5 de cada 1.000 personas descendientes de europeos, con una prevalencia diez veces mayor a la fibrosis quística genética. La mutación de HFE permite una absorción exagerada de hierro desde la luz intestinal generando así su acumulación; éste se deposita anormalmente en múltiples órganos y tejidos (miocardio, hígado, articulaciones, hipófisis, páncreas, etc.), y dependiendo del sitio donde se localiza va a producir los síntomas relacionados, por ejemplo cirrosis (hígado), panhipofuitarismo o artritis.

El desarrollo de herramientas diagnósticas, como el estudio genético, ha proporcionado la prevención de la morbilidad y disminuir así la mortalidad relacionada con esta entidad, sobre todo en portadores sanos.

El tratamiento consiste en movilizar los depósitos de hierro y continúa siendo por medio de la realización de flebotomías periódicas, ya que la medicación (quelantes) es poco tolerada, más costosa y no superior a lo logrado con las flebotomías. Se recomienda la abstinencia absoluta del alcohol y evitar el consumo de suplementos con hierro, y controles periódicos de pruebas bioquímicas para así detectar precozmente la enfermedad y evitar sus complicaciones (ej. cirrosis, hepatocarcinoma).

### Palabras clave

Hemocromatosis, gen HFE, flebotomías.

### ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis is a disorder related to iron metabolism. It is common in European populations, but it is frequently misdiagnosed with other diseases such as alcoholic liver disease and several arthropaties.

Transmission has an autosomic, recessive pattern that produces iron overload, and is genetically located in chromosome 6, due to a mutation of the HFE gene. This mutation is produced by aq substitution of tyrosine for cysteine at position 282 of the HFE gene (C282Y). The disease has traditionally been described in groups of celtic origin of northern Europe for more than 2000 years. The homozygous mutation C282Y/C282Y has been found in approximately 5 of 1000 people from European origin, with prevalence ten times more than cystic fibrosis. The HFE mutation results in an increased intestinal iron absorption that accumulates in several organs and tissues (heart, liver, joints, pituitary, and pancreas) leading to dysfunction and damage such as cardiomyopathy, cirrhosis, arthritis, hypogonadism, and diabetes.

The development of new diagnostic techniques, such as genetic studies for HFE mutation, has improved early detection that permits prompt therapy, preventing morbidity and mortality in healthy carriers.

Treatment consists on mobilizing iron deposits from the body by serial phlebotomies. Chelation therapy has limited use in this disorder, and is not recommended. Patients are advised to avoid alcohol consumption and to avoid iron supplements. Early institution of therapy results in very good prognosis, reducing the risk of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma.

### Key words

Hemochromatosis, HFE Gene, Phlebotomies.

<sup>1</sup> Médica Internista  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

<sup>2</sup> Hepatólogo Clínico y de Transplante  
Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá  
Fecha recibido: 09-10-06 / Fecha aceptado: 14-11-06

## INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis es un desorden del metabolismo del hierro, es la enfermedad genética más común en poblaciones con ascendentes europeos; sin embargo, frecuentemente es subdiagnosticada en parte al confundirse con variantes de la cirrosis alcohólica o con otras enfermedades como la artritis.

Fue descrita por primera vez en el siglo XIX al encontrarse en personas con la presentación clásica de diabetes, color bronceado de la piel y cirrosis. Hacia 1935, se esclarece su componente hereditario al detectarse depósitos excesivos de hierro en los tejidos, y en 1970 y 1980 fue reconocida como un desorden autosómico recesivo ligado al brazo corto del cromosoma 6 codificado por HLA A3. En 1996 se identifica finalmente el gen de la hemocromatosis: HFE.

## HOMEOSTASIS DEL HIERRO

Los niveles plasmáticos de hierro son estrechamente regulados para asegurar una suplencia diaria de aproximadamente 20 miligramos a la médula ósea para incorporarse a la hemoglobina y ésta a los precursores de los eritrocitos. La mayoría del hierro encontrado en el plasma se deriva del continuo recambio de la hemoglobina proveniente de los glóbulos rojos viejos que son destruidos por los macrófagos del sistema retículo endotelial. Aproximadamente se absorben 1 a 2 miligramos de hierro por día por los enterocitos del duodeno y es transferido al compartimiento plasmático o, dependiendo de las necesidades corporales, se almacena en los enterocitos como ferritina. El hierro es reciclado por los macrófagos y transportado en el suero en forma de transferrina y liberado a la médula ósea para reincorporarlo a nuevos precursores de eritrocitos. El hierro corporal es de aproximadamente 1.000 miligramos y es almacenado principalmente en el hígado. (Figura 1.)

### Absorción de hierro

Bajo condiciones normales las células duodenales no diferenciadas toman el hierro desde la sangre para así asegurar su crecimiento, proceso realizado por el receptor de la transferrina tipo 1 (TfR1) que está

localizado en la membrana basolateral; la toma de hierro por el enterocito es modulado por la relación del hierro saturado de la transferrina circulante por medio de la interacción normal del TfR1 y el HFE. Al entrar el hierro a la célula (enterocito) y acumularse, se estimula la absorción de hierro y para así convertir al enterocito inmaduro (célula críptica) en enterocito vellosos, por medio de transportadores especializados de hierro como DMT1: transportador divalente de metal tipo 1 ubicado en la membrana luminal y en la basolateral la ferroportina. Normalmente la célula inmadura absorbe pequeñas cantidades de hierro provenientes de la dieta en la luz intestinal transfiriendo al plasma las concentraciones necesarias para compensar las pérdidas diarias y lo retiene en forma de ferritina. (Figura 2.)

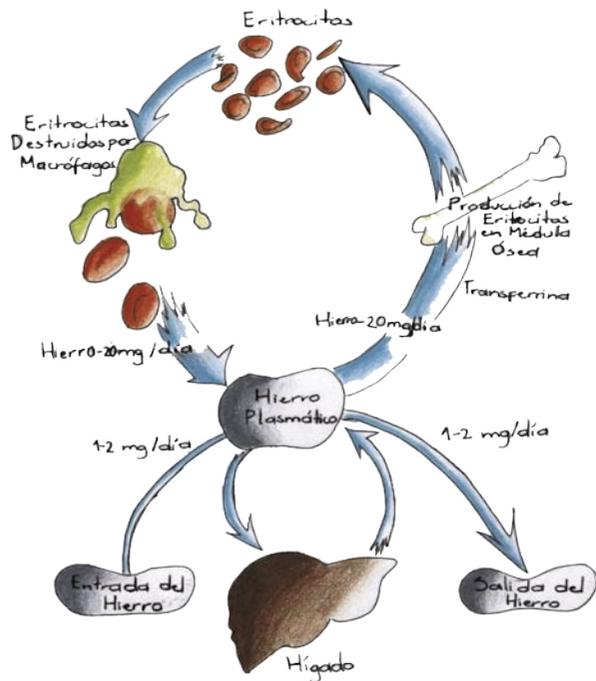
## HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA CLÁSICA

Es un trastorno autosómico recesivo que produce sobrecarga de hierro asociado con la mutación del gen HFE el cual está localizado en el cromosoma 6, en muchos casos la mutación resulta de una sustitución de tirosina por cisteína en la posición 282 de la proteína HFE (C282Y), ésta ha sido originalmente descrita en poblaciones con antecesores célticos (o vikingos) del norte de Europa desde hace más de 2000 años. La mutación homocigota: C282Y/C282Y es ahora encontrada aproximadamente en 5 de cada 1000 personas descendientes de europeos, con una prevalencia diez veces mayor a la fibrosis quística genética.

El término hemocromatosis hereditaria ha sido reservado para los trastornos considerados de causa primaria; es decir, debido a mutaciones genéticas que participan en la homeostasis del hierro. Dentro de las causas secundarias se incluyen aquellas que producen sobrecarga de hierro como trasfusiones repetidas de glóbulos rojos, condiciones hematológicas en las que el eritrocito tiene una sobrevivencia muy corta o hay una eritropoyesis inefectiva.

### Gen HFE

El gen HFE fue descubierto en 1976 pero veinte años después se logró identificar la posición en la que



**Figura 1.** Homeostasis del hierro.

se afecta el gen, originalmente se designó *HLA-H* y posteriormente fue re-denominado *HFE* esto para evitar confusiones. Se han encontrado dos mutaciones importantes:

1. Sustitución de una tirosina por cisteína en la posición 282: *C 282 Y*.
2. Sustitución de un aspartato por una histidina en la posición 63: *H 63 D*.

### Proteína HFE

Proteína de 343 aminoácidos estructuralmente similar a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, posee un dominio extracelular grande con tres asas: alfa 1,2 y 3, un dominio simple transmembranal y otro corto citoplasmático. La mutación *C 282 Y* produce una disrupción del disulfirido necesario para esta asa, perdiendo la interacción con B2 microglobulina. Como resultado de esto la proteína mutante es retenida en el retículo endoplásmico generando la degradación acelerada de la proteína mutada y reduciendo su expresión en la superficie celular. La proteína *HFE* es altamente expresada en las células crípticas pero no en las vellosas, e influye en la toma

del hierro por el *TfR1* y sirve de señal para regular la absorción de hierro de la dieta; sin embargo, el *HFE* es altamente expresado en el hígado donde se ha encontrado en los hepatocitos, células del epitelio de los ductos biliares y en las células de Kupffer. Esto ha hecho pensar que el *HFE* del hígado interactúa con las reservas de hierro: hipótesis de hepcidina.

Otros sitios identificados donde se expresa la proteína *HFE* incluyen el sincitiotrofoblasto, macrófago tisular, monocitos y granulocitos circulantes.

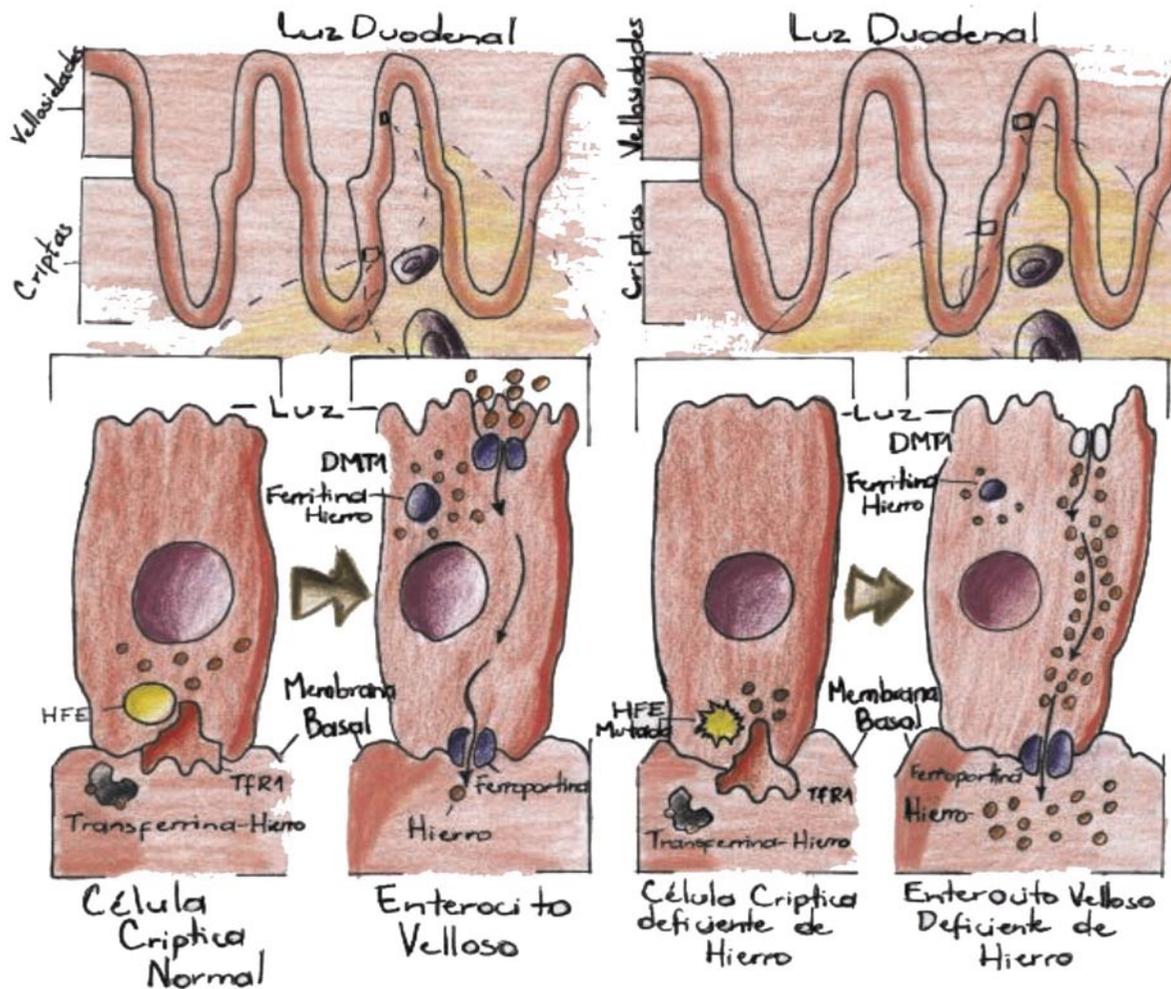
### Interacción proteína HFE y Receptor Transferrina 1 (*TfR1*)

Todas las personas quienes son portadoras de la mutación *C282Y* son genéticamente predispuestas a presentar eventos que produzcan daños severos en múltiples órganos, pero es imposible determinar cuándo y qué tan extensa pueda ser la expresión fenotípica de la enfermedad.

Dos hipótesis han sido propuestas para explicar la patogénesis de la hemocromatosis relacionada con el *HFE*: hepcidina y las células crípticas duodenales

La presencia del *HFE* con la mutación *C282Y* no es capaz de interactuar con el *TfR1* de la célula duodenal generando así una deficiencia intracelular de hierro. Como estas células están programadas para reaccionar según las reservas intracelulares de hierro y al estar éste muy bajo, reaccionan aumentando la absorción del hierro provenientes de la luz intestinal y así transferir todo el hierro posible al sistema sanguíneo para reestablecer las necesidades de una eritropoyesis efectiva.

**Modelo de la hepcidina:** Los niveles plasmáticos de hierro dependen primariamente de la actividad de la hepcidina: proteína sintetizada por el hepatocito que regula los niveles séricos de hierro. Cuando los niveles de hierro son muy altos la síntesis de hepcidina se incrementa disminuyéndose la liberación de hierro proveniente de los enterocitos y los macrófagos, posiblemente por interacción con proteínas exportadoras de hierro como la ferroportina. Cuando los niveles de hierro en sangre caen se produce down-regulation de hepcidina generando liberación de hierro de las células. Ante la presencia del *HFE* mutante se aumenta la síntesis de la hepcidina por los hepatocitos generando



**Figura 2.** Absorción del hierro.

a su vez una liberación no controlada del hierro desde los macrófagos y los enterocitos duodenales.

### Mutaciones HFE

Como se ha mencionado anteriormente la mutación del HFE se ha encontrado en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis hereditaria. Aproximadamente 80 a 90% de la población blanca con ancestros europeos con hemocromatosis hereditaria son homocigotos para C282Y, en otras poblaciones étnicas la mutación C282Y es muy rara. La frecuencia de la mutación C282Y en poblaciones blancas es alta: cerca de 10 a 15% son portadores, sin embargo, muchos de los homocigotos C282Y no desarrollan clínicamente la enfermedad, esto indica una penetrancia incompleta de la mutación. Por ejemplo, 14 a 50% de los homo-

cigotos C282Y tiene niveles de ferritina normal y un pequeño porcentaje tiene signos y síntomas de la HH relacionados con el HFE. Estos individuos se denominan homocigotos C282Y no expresivos, factores como pérdida de sangre a través de la menstruación, y donadores de sangre pueden hacer que pierdan la expresión fenotípica de la enfermedad.

La mutación H63D es encontrada en cerca del 15 a 40% de los individuos blancos, los homocigotos para H63D tienen sobrecarga corporal de hierro (ferritina sérica y transferrina) pero no resultan en expresión clínica de la enfermedad. Sin embargo, si se encuentra heterocigocidad para la mutación H63D con C282Y (heterocigotos compuestos) se incrementa la frecuencia de sobrecarga de hierro, pero se estima en 200 veces más bajo que en homocigotos C282Y.

En pacientes con HH se han encontrado mutaciones diferentes a la C282Y o H63D, éstas incluyen S65C, G93R, I105T, Q127H. Sin embargo, los pacientes sintomáticos son portadores de C282Y o H63D en el otro alelo, y todas estas mutaciones generan alteraciones estructurales de la proteína HFE.

### **Hallazgos clínicos**

El diagnóstico de la tríada clásica: cirrosis, color bronceado de la piel y diabetes es ahora raro en adultos, gracias al diagnóstico temprano de la enfermedad actualmente. Los síntomas más comunes en este momento en adultos de edad mediana son fatiga, malestar general y artralgias pero los síntomas dependen del órgano afectado.

#### *Enfermedad hepática*

Aunque la hemocromatosis es clasificada como enfermedad hepática, realmente es una enfermedad sistémica con compromiso de muchos órganos.

El exceso de hierro se deposita en el hígado en forma de ferritina en los hepatocitos, en las células de Kupffer y en las células del epitelio ductal. El hierro produce daño hepático por varios mecanismos: estimula la síntesis de colágeno por medio de peroxidación de los lípidos, aumenta el estrés oxidativo, la liberación de radicales libres y produce daño directo sobre las organelas y el DNA generando así más riesgo de carcinogénesis.

La hepatomegalia es el signo más común pero no siempre está presente, sobre todo en personas jóvenes asintomáticas. Las enzimas hepáticas pueden ser normales aun en condiciones avanzadas de la enfermedad, y la elevación de las aminotransferasas es más evidente con el uso concomitante de alcohol.

En un estudio de 355 homocigotos en Canadá y Francia, se observó que el 15% tenía cirrosis y de éstos el 18% tenía hepatocarcinoma. El riesgo relativo para hepatocarcinoma es de 200 veces, que es similar a los pacientes con cirrosis por hepatitis virales.

#### *Diabetes*

Aunque la hemocromatosis es usualmente relacionada con la presencia de enfermedad hepática,

muchos pacientes con cirrosis tienen intolerancia a la glucosa o diabetes. Estudios metabólicos han demostrado altos niveles circulantes de insulina: resistencia a la insulina, secundario a enfermedad hepática.

Los pacientes obesos con resistencia a la insulina tienen alta prevalencia de hiperferritinemia. Cuando se detectan pacientes diabéticos y homocigotos C282Y, generalmente tienen una enfermedad hepática irreversible.

#### *Enfermedad cardíaca*

En ésta se incluyen cardiomiopatías de tipo restrictivo y arritmias como bloqueos fasciculares o enfermedad del nodo sinusal por la infiltración de hierro.

La disnea es el síntoma más común de la cardiomiopatía, y las biopsias de endocardio por medio de cateterismo generalmente no excluyen la enfermedad debido a que las concentraciones de hierro en el corazón son significativamente menores comparadas con las encontradas en el hígado. Muchos de estos pacientes requieren colocación de marcapasos y del uso de medicamentos antiarrítmicos; en general, la clase funcional y tolerancia al ejercicio mejoran luego de las flebotomías.

#### *Artropatía*

Las artralgias son el síntoma más común de la hemocromatosis estando presente en el 32% de los casos probables y 21% de los casos comprobados. Se afectan principalmente las articulaciones interfalángicas proximales de las manos; pero las caderas, hombros y pies también se pueden comprometer. Los hallazgos radiológicos no son específicos y pueden confundirse con artrosis o pseudogota.

#### *Anormalidades endocrinas*

El síntoma más común de disfunción endocrina es la impotencia en el hombre (cerca del 40%) y amenorrea, infertilidad y predisposición a osteoporosis en la mujer.

Muchos pacientes tienen disminución de la hormona luteinizante, estimulante de folículo (FSH) y testosterona. El efecto de andrógenos incrementa el riesgo de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis.

### *Pigmentación de la piel*

La característica coloración pigmentada de la piel en pacientes con hemocromatosis es causada por la melanina y no por el hierro con una prevalencia de cerca del 47% de los casos probables.

En estados avanzados se ha encontrado acúmulo de hierro en las glándulas sudoríparas y en la membrana basal de la epidermis.

### *Infecciones*

Las infecciones en hemocromatosis se han relacionado con disminución de la fagocitosis de los macrófagos por estar cargados de hierro, predisponiendo a la infección por virus de la hepatitis B, C, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitis*, *Y. pseudotuberculosis* y *Listeria monocitogenesis*. La sepsis es la principal causa de muerte luego del trasplante hepático.

## **DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS**

### **Ferritina**

La relación entre la ferritina sérica y las reservas de hierro corporal han sido correlacionadas con la concentración hepática de hierro, sin embargo, puede estar elevada en otras condiciones como obesidad, consumo frecuente de alcohol e inflamación crónica. Por esto, el mayor problema diagnóstico lo constituye descartar otra enfermedad asociada como hígado graso, daño hepático por alcohol o hepatitis viral. Un dilema frecuente es cómo investigar al paciente asintomático con ferritina entre 300 y 1000 ug/L. Es aquí donde tiene gran utilidad la biopsia hepática.

### **Saturación de la transferrina**

Frecuentemente se encuentra elevada en pacientes con sobrecarga de hierro, y es muy fácil de determinar por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ sat transferrina} = \frac{\text{Hierro sérico}}{\text{Capacidad de combinación del hierro}} \times 100 = (20-45\% \text{ normal})$$

Se considera normal cifras menores de 50% para el hombre y 40% para la mujer. En personas con saturación mayor de 60%, se recomiendan estudios complementarios.

La saturación de la transferrina ha sido reportada como de alta sensibilidad para el diagnóstico de hemocromatosis, ya que excluye los falsos positivos.

### **Biopsia hepática**

Es una herramienta diagnóstica muy útil para estimar el pronóstico de la enfermedad, presencia de cirrosis, hepatocarcinoma y para descartar otras etiologías como hepatitis viral y daño por alcohol. A su vez se usa para realizar coloraciones de hierro y cuantificar éste, lo cual se puede hacer en fresco, preservando la muestra en formalina o en parafina.

Hay varias determinaciones útiles aunque dispendiosas como son las medidas de la concentración hepática de hierro (cantidad de hierro en gramos de tejido seco) y el índice de hierro.

Índice de hierro = Concentración hepática de hierro en microgramos sobre edad en años; un índice mayor a 1,9 es diagnóstico de la enfermedad.

Las estrategias que se sugieren para la evaluación diagnóstica en el tejido hepático son:

- a. Coloración de azul de Prusia, la cual si es negativa se excluye la sobrecarga de hierro en el hígado.
- b. Determinación cuantitativa de hierro cuando la coloración es positiva.

La necesidad de la biopsia resulta menos clara en pacientes jóvenes asintomáticos homocigotos C282Y con baja sospecha de cirrosis basado en los datos clínicos y paraclínicos. Sin embargo, en pacientes con ferritina mayor a 1.000ug/L, elevación de la AST y recuento menor de 200.000 plaquetas tienen un 80% de probabilidades de tener cirrosis. Es importante determinar la presencia de cirrosis, ya que los pacientes con cirrosis tienen 5,5 veces mayor riesgo de muerte comparados con pacientes con hemocromatosis no cirróticos.

### **Estudio genético**

Uno de los mayores avances para el diagnóstico de la hemocromatosis es el descubrimiento del gen HFE. La presencia de una mutación mayor: homocigota C282Y o la mutación heterocigota compuesta C282Y/

H63D, es criterio de diagnóstico de hemocromatosis hereditaria. Hay otras mutaciones menores relacionadas no sólo con la mutación del gen HFE si no con otras proteínas como el transportador divalente tipo 1 DMT1 y el receptor de transferrina tipo 1.

Los pacientes con la mutación homocigota C282Y tienen un riesgo alto de desarrollar sobrecarga de hierro. Sin embargo, muchos no desarrollan la enfermedad (no la expresan) por lo que se recomienda repetir la medición de ferritina sérica y saturación de la transferrina periódicamente.

### Asesoría a la familia

Cuando se identifica y confirma la mutación homocigota C282Y, se deben realizar estudios a los familiares en primer grado del caso índice. Se recomienda tomar aminotransferasas, hierro sérico, ferritina, saturación de la transferrina y estudio genético, especialmente a los niños.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sobrecarga de hierro no sólo se produce por el aumento de la absorción de hierro desde el intestino de causa genética como ocurre en la hemocromatosis hereditaria. Otras entidades en las que se genera una eritropoyesis inefectiva, politransfusiones y hemoglobinopatías también producen sobrecarga de hierro sin ser hemocromatosis. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Causas de sobrecarga de hierro

1. Hemocromatosis hereditaria
Tipo 1: Relacionada con el gen HFE: Homocigotos C282Y Heterocigoto compuesto: C282Y/H63D
Tipo 2, 3, 4: No relacionado con mutaciones HFE
2. Causas secundarias
Anemias crónicas con transfusiones de glóbulos rojos
Enfermedad hepática crónica
Hepatitis B y C
Enfermedad alcohólica del hígado
Hígado graso
Porfiria cutánea tardía
Exceso de ingesta de hierro
Misceláneos: Sobrecarga africana y neonatal de hierro
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemocromatosis consiste en movilizar los depósitos de hierro y continúa siendo por medio de la realización de flebotomías periódicas. Se recomienda la abstinencia absoluta del alcohol y evitar el consumo de suplementos con hierro oral.

Se deben hacer flebotomías de 250-500 ml semanales hasta obtener ferritinas menores a 50 ug/L. Luego de llegar a la ferritina esperada se recomienda realizar flebotomías de mantenimiento 3 a 4 veces por año y así evitar la reacumulación de hierro.

Se debe controlar el hematocrito semanalmente y la ferritina cada tres meses. La terapia de quelación del hierro con deferroxamina no es recomendada por ser más costosa, ineficiente y potencialmente tóxica. La eritroféresis ha sido utilizada pero es también más costosa comparada con las flebotomías.

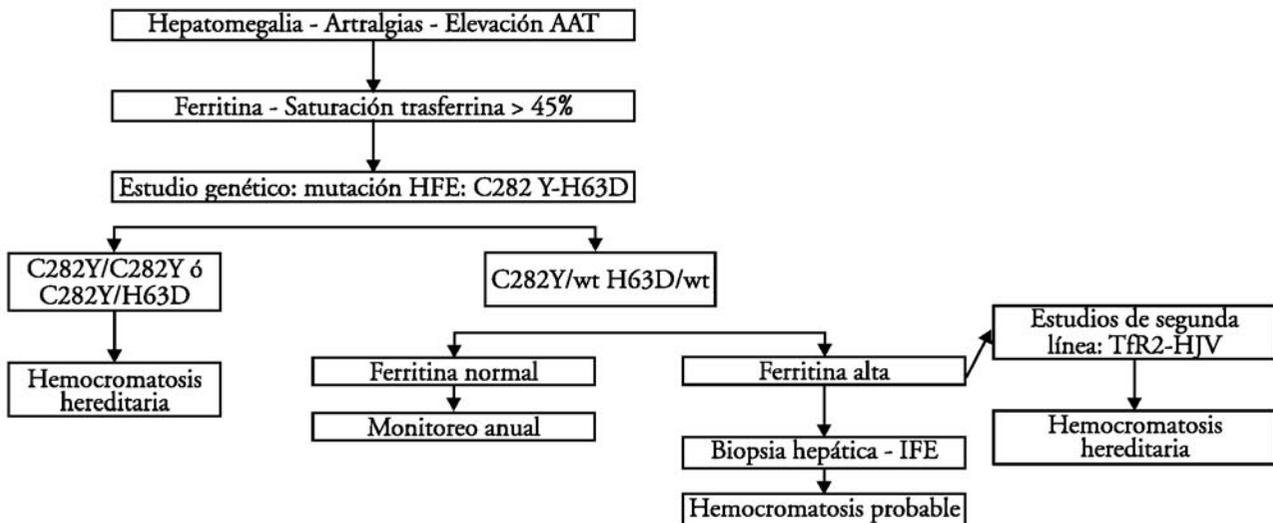
Cuando hay enfermedad hepática avanzada con insuficiencia hepática, el paciente debe ser evaluado para terapia de trasplante hepático con una sobrevida del 50-70% al primer año, estos pacientes tienen mayor morbimortalidad asociada a infecciones y arritmias principalmente.

### CONCLUSIÓN

La hemocromatosis es una enfermedad común en personas con ascendencia europea, es una entidad frecuentemente subdiagnosticada y su reconocimiento y tratamiento temprano resultan en un excelente pronóstico a largo plazo en estadios tempranos de la enfermedad. El desarrollo de herramientas diagnósticas, como el estudio genético, ha proporcionado la prevención de la morbilidad y disminuyen así la mortalidad relacionada con esta entidad, sobre todo en portadores asintomáticos.

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Asociación Americana para el estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD). Hepatology 2001



## REFERENCIAS

1. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease. The New England Journal of Medicine. June 3, 2004.
2. Fleming Robert, Britton R, Waheed A. Pathogenesis of hereditary hemochromatosis. Clinics in liver Disease 8, 2004.
3. Adams Paul. Hemochromatosis. Clinics in liver Disease 8, 2004.
4. Hemochromatosis in heterozigotes, The New England Journal of Medicine. Dec 1996.
5. McDonnell S, Preston B, Jewell S, Barton J. A Survey of 2851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. Am J Med 1999; 106: 619-25.
6. Beutler E, Felitti V, Koziol J. Hereditary Hemochromatosis mutation. Lancet 2002; 359: 211-8.
7. Adams P, Deugnier Y, Moirand R. The Relationship between iron overload, clinical symptoms and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. Hepatology 1997; 25: 162-6.
8. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R. None – invasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. Hepatology 2002; 36: 673-8.
9. Fletcher L, Dixon J, Purdie E. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. Gastroenterology. 2002; 122: 563-5.
10. Adams P. Hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis. Can J Gastroenrol 1993; 7 : 237-41.