

HEMOCROMATOSIS: UNA VISION ACTUAL

Dr. ANTONIO NARANJO P.

Departamento de Medicina Interna. Universidad Católica de Chile

RESUMEN

El estudio de las enfermedades por sobrecarga de hierro ha experimentado un impulso significativo gracias al desarrollo de nuevos métodos de estudio como son: determinación de los HLA, técnicas de radioinmunoanálisis, métodos de susceptibilidad magnética, etc. Actualmente se conoce que la Hemocromatosis Idiopática es una enfermedad caracterizada por: aumento de las reservas de hierro en las células parenquimatosas de hígado, páncreas, pituitaria, corazón, sinovial, tiroides, gónadas, piel. Se debe a un inapropiado aumento de la absorción intestinal de hierro. Es una enfermedad autosómica recesiva, relacionada al HLA A3, aunque también a: B7, B14, A3B7, A3B14. Se ubica en el brazo corto del cromosoma 6. Su expresión fenotípica se caracteriza por dar manifestaciones clínicas en sujetos homocigotes y alteraciones bioquímicas variables en los heterocigotes. Se caracteriza fundamentalmente por: fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo, hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes, hipo e hipertiroidismo, artropatía degenerativa e hiperpigmentación. Los principales métodos de diagnóstico son: ferremia, porcentaje de saturación de transferrina, ferritina sérica, métodos de quelación. El diagnóstico definitivo es por biopsia hepática. Métodos actuales alternos a esta son: resonancia magnética y scanner hepático. El tratamiento se centra en el empleo de flebotomía y de quelantes, de relativo éxito en estado precirrótico, miocardiopatía y diabetes. La hemocromatosis secundaria se debe fundamentalmente a depósitos de hierro en retículo endotelio. Tiene mejor pronóstico que la hemocromatosis primaria. Se presenta como consecuencia a transfusiones repetidas, estados post-alcohólicos o anastomosis portosistémicas e inclusive por administración exagerada de hierro. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 9: 127, 1984*).

Las enfermedades por sobrecarga de hierro, han experimentado en los últimos años un importante progreso en su conocimiento, etiopatogenia y tratamiento. La patología más representativa del grupo es la Hemocromatosis, de cuya descripción tradicional de Cirrosis más Diabetes bronceada, ha sufrido una variación hacia ser considerada una enfermedad más dinámica y de diagnóstico precoz.

El presente trabajo pretende dar una visión actual a este problema.

Metabolismo del hierro

El hierro es un elemento de gran utilidad

en el metabolismo humano. Su principal papel es particular en la eritropoyesis, además, interviene en algunos procesos intracelulares.

El organismo humano mantiene un equilibrio permanente de hierro; ya que suma los aportes diarios por la dieta, que son aproximadamente 1 mg, con el hierro liberado de la ruptura de la hemoglobina y otras estructuras que contienen el mineral; y compensa las pérdidas diarias que también son de 1 mg y que se producen a través de la descamación de los epitelios de intestino y de piel, más la excreción intestinal y urinaria. En la mujer menstruante las pérdidas pueden ascender a 2 mg (1).

Este mecanismo de regulación puede verse alterado, ya sea por el aumento en los aportes de hierro por la dieta, como sucede en la Hemocromatosis idiopática o ya sea por aumento en las pérdidas como sucede en el sangramiento crónico.

El fenómeno de absorción de hierro consta de dos fases: una, por mecanismo de difusión pasiva, sin mayor complejidad hacia el epitelio de la mucosa intestinal y, un segundo paso, de transporte activo del hierro hacia la circulación general, procedimiento de mayor complejidad. Los mecanismos de absorción responden a los requerimientos del medio interno. Los mecanismos a través de los que se transmite esa información es un hecho que no se conoce plenamente. La eritropoyetina parece estimular la absorción intestinal de hierro. También parece ser que las células intestinales tienen receptores que "informan" el estado de los depósitos de hierro corporal.

Algunos factores disminuyen la absorción intestinal de hierro como son: el té, ácido tánico, fitatos (2), tetraciclina, colestiramina (3). Otros aumentan la absorción: ascorbato, azúcares, agentes reductores.

Un adulto normal tiene alrededor de 5 gm de hierro (2). El mayor porcentaje de éste es utilizado en la eritropoyesis. Aproximadamente el 10 por ciento se encuentra en la mioglobina y en el citocromo y una pequeña fracción (menor al 1 por ciento) está ligado a la transferrina. Cuando los glóbulos rojos mueren, son fagocitados por los macrófagos del retículo endotelio, y el hierro se almacena como ferritina o hemosiderina. Una pequeña parte retorna a la sangre como transferrina. El hierro se almacena normalmente en las células del hígado, músculos, bazo, hígado y médula ósea. Estas reservas de hierro almacenadas se movilizan en casos en que aumenten los requerimientos, como sucede en el embarazo.

Mecanismo de sobrecarga de hierro

El organismo es capaz de regular hasta ingresos que superen entre 5 y 10 veces el aporte normal. Cargas mayores del mineral significa-

rán balances positivos y acúmulo del mismo en sus depósitos corporales (4). Principalmente el hierro se distribuye en las células parenquimatosas o en el retículo endotelio como ferritina o hemosiderina insolubles. El aumento de los depósitos en las células parenquimatosas es lo que se ha denominado Hemocromatosis. Los órganos afectados de este aumento en los depósitos se ven afectados en su función e inclusive colocan al individuo en riesgo vital.

La sobrecarga de hierro se produce por tres mecanismos:

1. Inapropiado aumento en la absorción de hierro por parte de la mucosa intestinal.
2. Ingreso exagerado de hierro en la dieta (algunas tribus de Africa)
3. Administración exógena de hierro, ya sea en formas terapéuticas de hierro oral o por vía parenteral a través de transfusiones repetidas.

De estos tres mecanismos, las diferentes patologías superponen su acción. Así por ejemplo en la esferocitosis aumenta la absorción intestinal de hierro y sufre de transfusiones repetidas. La hemocromatosis parece tener como mecanismo fundamental el aumento en la absorción intestinal de hierro.

Definición y clasificación de la hemocromatosis

Se define a la hemocromatosis como a un "grupo de desórdenes en los cuales el exceso de absorción de hierro, solo o en combinación con administración parenteral del mineral, provoca un incremento en los depósitos corporales del mismo en: hígado, corazón, páncreas y otros órganos" (2).

Trousseau en 1865 fue el primero en describir un síndrome con diabetes, hiperpigmentación y cirrosis. Von Recklinghausen en 1889 utiliza por primera vez el término "Hemocromatosis" para referirse a este síndrome por creer que los excesivos pigmentos venían de la sangre. Sheldom, en 1935 presenta la primera casuística importante (311 casos) de hemocromatosis, dando la pauta de los elementos clínicos para su diagnóstico.

Esta patología, más que un síndrome

clínico, es una enfermedad resultante de un inapropiado aumento en la absorción de hierro intestinal. Inicialmente y como definición esta enfermedad implica aumento de los depósitos de hierro en diferentes órganos. Sin embargo, actualmente, se excluye del diagnóstico la existencia de daño tisular, ya que los esfuerzos están justamente encaminados a detectar la enfermedad en estadios iniciales, cuando el daño tisular no se haya constituido y cuando su recuperación sea posible (2, 3). En general, se puede decir que esta enfermedad se sustenta en dos ideas fundamentales: el aumento de los depósitos de hierro en el organismo y el daño de diferentes órganos secundarios a este fenómeno.

Causas de hemocromatosis (3)

1. Idiopática, primaria o hereditaria.
2. Secundaria:
 - 2.1 Eritropoyesis inefectiva:
 - Talasemia
 - Anemia sideroblástica
 - Anemia hemolítica (Déficit de piruvínacina)
 - 2.2 Secundaria a daño hepático:
 - Alcohol
 - Anastomosis porto—cava
 - 2.3 Secundaria a exceso de aporte oral
 - Ingesta farmacológica
 - Alimentos ricos en hierro (tribu Bantú)

La diferencia fundamental entre la Hemocromatosis primaria y secundaria está en los sitios de almacén de los depósitos de hierro, que para la primera son las células parenquimatosas, mientras que para las segundas son las células del retículo endotelio. El término hemosiderosis ha sido utilizada para este fin.

Hemocromatosis idiopática (HCI)

Es un desorden debido a un "inapropiado" aumento de la absorción intestinal de hierro, que ocasiona acúmulo del mineral en diferentes órganos, siendo los más importantes: hígado, páncreas, corazón, pituitaria, sinovial.

A partir de 1970 se estableció que se trata de un desorden hereditario, cuya penetrancia genética solamente se aclaró en los años posteriores, ya que se pensó que se trataba de una patología de tipo dominante, recesiva, poligénica u oligogénica (5 y 6).

En 1975 Saggi y Fermigold describieron la asociación entre antígenos de histocompatibilidad y HCl. Snim en el mismo año, habla por primera vez de la relación de HLA A3 y HCl. Posteriormente se descubrieron asociaciones con HLA A3, B7, B14, A3B7 y A3B14.

En 1977 se descubrió que el gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. De todos los estudios realizados se pudo precisar que se trata de un desorden tipo AUTOSOMICO RECESIVO, y que se requería de un genotipo HOMOCIGOTE para ser clínicamente manifestado.

Incidencia

Se dice que una de cada 20.000 admisiones hospitalarias y una en 10.000 personas de la población general son portadores de HCl. El 70 por ciento se distribuye entre los 40—60 años, aunque por los métodos que se dispone actualmente, se han detectado casos de personas más jóvenes en un número creciente.

Herencia y HCI

Se conoce que esta enfermedad de carácter autosómica recesiva, se relaciona fundamentalmente con el HLA A3 (76 por ciento frente a 28 por ciento de la población general). Otros HLA son: B7 (46/28 por ciento), B14 (18/6 por ciento), A3B7, A3B14 (1). Su ubicación como se dijo, está en el brazo corto del cromosoma 6, cerca del locus A.

Se encuentra con frecuencia 5 veces mayor entre hermanos que entre padres a hijos, sin embargo la relación vertical también es importante ya que tiene una relación de 24/1 con la población general.

En cuanto a la frecuencia del gen de la HLA en la población general, se han dado a conocer varias cifras:

Finch (1955) habló de 1/7000 a 10.000 casos de enfermedad. MacSweet y Scoth (1973) 2/1000 autopsias. Golland señala un 5.6 por ciento de presencia del gen en la población general. De ellos son homocigotes en 0.3 por ciento y portadores heterocigotes en 0.6 por ciento (7).

Para que la enfermedad se haga evidente es importante conocer la expresión fenotípica, ya que se conoce que los individuos homocigotes son aquellos capaces de hacer manifestaciones clínicas de enfermedad, mientras que los heterocigotes sufrirán fundamentalmente de alteraciones bioquímicas y solamente harán manifestaciones clínicas ante factores asociados como: hemodiálisis, alcohol, alteraciones nutricionales, embarazos múltiples, eritropoyesis acelerada (7).

Este hecho es de gran importancia ya que resalta la necesidad del estudio de familiares de sujetos afectados de esta enfermedad, con el objeto de detectarla precozmente y evitar su curso clínico deletéreo.

Estudios comparativos entre grupos de homocigotes y heterocigotes (8) demostraron diferencias clínicas y de laboratorio entre ellos: así, los primeros fueron todos hombres, todos sintomáticos, el valor de ferritina fue alto (sobre 30) y el acúmulo de hierro fue de 18 gm en promedio. En los heterocigotos el acúmulo de hierro fue de 4 a 5 gm, ninguno tuvo manifestaciones clínicas y sólo el 25 por ciento tuvo alteraciones de la función hepática; no siempre se detectó ferritina alta.

Patogenia

Hay varios mecanismos explicativos de la sobrecarga de hierro en la HCl. Los más relevantes son (2, 3, 9):

1. Inapropiada absorción de hierro por el intestino, a través de un mecanismo no precisado. In vitro se ha podido comprobar que efectivamente la mucosa duodenal tiene afinidad aumentada para la absorción de hierro. Estudios de Cattani (10) han demostrado la presencia de un número aumentado de macrófagos en la muscularis mucosae del intestino en

los portadores de HCl, que aparentemente cumplirían un papel de regulación de los depósitos de hierro corporal.

2. Se ha dicho que hay un aumento del "Uptake" de hierro en el hígado, es decir, mayor afinidad de las células hepáticas por el mineral. Sin embargo, parece ser que más que ese mecanismo, hay una mayor captación de hierro secundaria al aumento del porcentaje de saturación de transferrina circulante.

3. Otros creen que hay un defecto de captación de hierro por parte del retículo endotelio, que entrega más mineral a la circulación, favoreciendo su depósito en las células parenquimatosas de los diferentes órganos. Estudios ferrocínicos apoyan esta teoría.

En relación a la *historia natural* de la enfermedad se piensa que es como sigue (3):

Aumento de la absorción de hierro, aumento de los niveles de transferrina, aumento de la captación hepática de hierro y de diferentes órganos, injuria tisular y fibrosis. Por qué se produce este último mecanismo? Recientes estudios sugieren que el hierro se depositaría en los lisosomas de las células, produciendo su destrucción y liberación de enzimas que activarían al colágeno (2). Igualmente se cree que el hierro es cofactor en el "pool" de hidroxilisina, favoreciendo la síntesis colágena.

Cuadro clínico

El cuadro clásicamente descrito de hiperpigmentación de piel, hepatomegalia y diabetes mellitus (diabetes bronceada) ha sufrido variaciones en su conceptualización ya que el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio, el estudio sistemático del HLA y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, han hecho posibles diagnósticos más precoces, aun en pacientes oligo sintomáticos.

Los *síntomas* más importantes son: decaimiento, baja de peso, artralgias, dolor abdominal, disminución de la libido, impotencia, compromiso cardíaco. En un porcentaje no despreciable (37 por ciento), el diagnóstico fue en presencia de sujetos asintomáticos.

Los signos físicos corresponden a fallas de los principales órganos afectados: hígado, corazón, páncreas, sistema endócrino, articulaciones, piel.

En un estudio realizado a 35 sujetos homocigotes (5), se analizó su presentación clínica, diagnosticándose la enfermedad en 7 por su sintomatología, en 7 por hallazgos de laboratorio y en 21 por estudio del "pedigree". El promedio de edad fue de 52 años para los hombres y 39 para las mujeres. Los síntomas en orden de frecuencia fueron: dolor abdominal, fatiga, dolor articular. Todos tuvieron hepatomegalia, un tercio esplenomegalia, un tercio estigmas de daño hepático y la mitad artropatía. Este trabajo además deja entrever la variación en la presentación clínica de la enfermedad.

Diagnóstico de laboratorio

Los exámenes de laboratorio más utilizados en la actualidad para el diagnóstico de HCl son:

1. Ferremia
2. Porcentaje de saturación de transferrina
3. Ferritina
4. Estudios de quelación
5. Medición de los depósitos hepáticos (biopsia)
6. Estimación química de hierro hepático
7. Flebotomía cuantitativa
8. Método de susceptibilidad magnética
9. "Scanner" de hígado
10. Estudio HLA
11. Métodos especiales para evaluación de compromiso de diferentes órganos.

Si bien es cierto, el único procedimiento que da el diagnóstico de certeza es la biopsia hepática, se han desarrollado otros procedimientos alternos que son menos invasivos y que pueden ser realizados como aproximación inicial al problema.

La *ferremia* y el *porcentaje de saturación de transferrina* se hallan elevados en esta enfermedad en un 76 por ciento. La ferremia sin embargo tiene muchos falsos positivos y negativos (6). El TIBC se halla elevado, sirviendo

en el diagnóstico diferencial con la cirrosis hepática alcohólica. El porcentaje de saturación de transferrina es un procedimiento de alta sensibilidad. Todos los casos de HCl lo tiene sobre el 50 por ciento. El 92 por ciento de casos de HCl tiene sobre el 62 por ciento y valores sobre el 80 por ciento otorgan un diagnóstico de certeza de enfermedad. Desgraciadamente es poco específico (7).

En general se ha dicho que valores sobre 70 por ciento sugieren daño parenquimatoso y que valores bajo 70 por ciento sugieren daño retículo endotelial: déficit de hierro e inflamaciones (4).

La cuantificación de *ferritina* es un procedimiento específico para la determinación de los depósitos de hierro. Se halla elevado en HCl, daño hepático, linfoma, leucemia. Debe tenerse cuidado en su interpretación en: hipertiroidismo, uremia, infección, fiebre (2, 11). La ferritina es una proteína transportadora de alto peso molecular, que se ubica en el hígado, bazo, médula ósea, mucosas y en pequeño porcentaje en el suero. Se lo determina por radioinmunoensayo (RIA). Sus valores normales son: 10-150 ug/L en la mujer y 20-200 ug/L en el hombre. Se correlaciona bien con los depósitos de hierro corporal (11, 12) y con los depósitos hepáticos de ferritina (12). Es un procedimiento de gran fiabilidad, sobre todo determinada en hígado donde guarda excelente correlación con el Fe hepático. Se incrementa de forma importante en los homocigotes, mientras que en los heterocigotes aumenta levemente o es normal. Rangos normales de ferritina no descartan la enfermedad.

Su limitante está en no distinguir entre el Fe procedente de parénquima o del retículo endotelio (RE). Se altera en inflamación (4).

Estos tres exámenes: ferremia, porcentaje de saturación de transferrina y ferritina, ofrecen una gran aproximación inicial al problema en estudio.

Otro examen útil es el *Test de quelación* con DESFERRIOXAMINE, que consiste en administrar dicho componente a razón de 0.5 gm intramuscular (IM) y cuantificar el Fe uri-

nario de 24 h. Si éste es mayor de 2 mg es indicativo de depósitos de Fe aumentados. En HCl puede llegar a más de 10 mg. Se ha observado que no es de utilidad en el estudio de precirróticos (7).

La *Biopsis Hepática* es de gran utilidad por varias razones: estimación histoquímica del contenido de Fe, extensión del daño, medición del hierro hepático.

La medición de los depósitos de hierro se hace en una escala de 0-4 en grado creciente de acuerdo a los depósitos del mineral. La estimación química se hace por medición del porcentaje de Fe por peso seco de tejido hepático. El contenido normal es de 15 $\mu\text{mol/gm}$ (5-40 $\mu\text{mol/gm}$). En la HCl se eleva sobre 150.

La *flebotomía cuantitativa* se basa en el conocimiento que cada flebotomía remueve 250 mg de Fe. Se conoce que la remoción de 1-2 gm de Fe produciría déficit de la reserva en un sujeto normal, mientras que este fenómeno no se ve en portadores de HCl.

Método de susceptibilidad magnética. Se basa en la propiedad paramagnética de la ferritina y la hemosiderina, principales componentes de los depósitos de Fe hepático. Se evalúa por la dirección y tamaño de la respuesta magnética evocada por el tejido al ejercer sobre él un campo magnético constante. Es un procedimiento más simple que la resonancia nuclear magnética. La respuesta es directamente proporcional al número de átomos de hierro. Otros componentes paramagnéticos son: oxígeno, desoxihemoglobina, metales trazadores, que son poco significativos. Este procedimiento no se altera por daño hepático con contenido normal de hierro (insuficiencia cardíaca, hígado graso, cirrosis alcohólica, Ca metastásico, enfermedad de Wilson). Las enfermedades con alto contenido de hierro como hemosiderosis, cirrosis post necrótica, leucemia HCl, se relaciona excelentemente con el contenido de hierro ($r = 0.99$).

Se altera por presencia de prótesis, marcapasos u otros materiales magnéticos. No tie-

ne contraindicación o riesgo. No varía por infección, inflamación, neoplasia, ni alteraciones nutricionales. Debe recordarse eso sí, que mide el contenido de hierro total, sin discriminar si los depósitos están en el retículo endotelio o en las células parenquimatosas (13).

Tomografía axial computarizada. Se ha utilizado como método alterno de la biopsia hepática en la determinación de los depósitos de hierro (14). Evalúa la densidad del tejido y es altamente específica pero medianamente sensible. Se limita por hígado graso, alcohol, diabetes, obesidad (7, 14). Está indicado en los casos en que la biopsia no se pueda realizar o en precirrosis. Su información se complementa con la determinación de ferritina. El hallazgo de normalidad no descarta el diagnóstico. No es un buen procedimiento para monitorizar tratamiento.

Determinación de HLA: Es importante en individuos de grupos de riesgo. De salir positivo debe complementarse el estudio con ferrremia, porcentaje de saturación y ferritina. De ser alterados es indispensable la biopsia hepática. De no serlo, se controlará en 2 años (2).

Complicaciones

1. Compromiso hepático

El hígado constituye el órgano que más frecuentemente se afecta en la HCl. Un 95 por ciento de los pacientes son portadores de hepatomegalia (2). Puede manifestarse exclusivamente como agrandamiento del hígado, aun en ausencia de alteración de las pruebas funcionales hepáticas, o puede ser tan florido como un cuadro de cirrosis con hipertensión portal (en un tercio de los pacientes). Los signos más constantes son: anorexia, dolor abdominal, caída de cabello, impotencia, ginecomastia. Los exámenes funcionales hepáticos muestran elevación moderada de las transaminasas (en menos del 50 por ciento), aumento de las bilirrubinas de predominio indirecto (no mayor de 2 mg/dl), aumento de LDH. Las fosfatasas alcalinas se incrementan en forma leve (5).

En cuanto a los hallazgos patológicos, se cree que la fibrosis se establece por un aumento de los depósitos de hierro en el parénquima hepático. Se ha demostrado que la concentración normal de hierro en el hígado alcanza 50 a 100 veces en los estadios avanzados de enfermedad. Algunos autores hablan de que existirían ciertos sujetos con "susceptibilidad" para generar fibrosis, lo que explicaría que siendo tan alto el número de sujetos con aumento de los depósitos de hierro no existan más casos de fibrosis (9). Aun cuando se señala que éste podría ser un fenómeno asociado, la enfermedad pancreática crónica ha sido invocada como un elemento productor de fibrosis (9).

Inicialmente el hierro se distribuye en forma periportal y pericanalicular (3). Posteriormente se ubica en la periferie de los lóbulos, epitelio del tracto biliar, células de Kupffer y tejido conectivo. Se diferencia de la hemosiderosis, donde el hierro se ubica en retículo endotelio.

A más de la biopsia hepática con otros exámenes han sido incorporados al análisis de los depósitos de hierro hepático, como son la medición de ferritina sérica y hepática, teniendo excelente correlación con el contenido de hierro (12). También se ha implementado el uso del "scanner" de gran sensibilidad en la medición de los depósitos de hierro. Finalmente se ha sugerido el empleo de marcadores de actividad de colágeno hepático, en especial el PROCOLAGENO III PEPTIDICO (P III P). En un reporte de Colombo (15) en pacientes con fibrosis hepática y HCl se midió esta sustancia, reconocida como un buen marcador de fibrogénesis. Se observó que de los 16 pacientes estudiados, 12 tenían normal el P III P. Por esto, se dedujo que éste no era buen índice en los casos de fibrosis por HCl y que más bien podría servir como elemento de diagnóstico diferencial de otras causas de fibrosis, donde predomine el fenómeno inflamatorio (15).

En relación a las complicaciones, debe señalarse el alto porcentaje de asociación entre Ca hépato-celular y HCl (30 por ciento) (2). En cuanto al tratamiento, se ha implementado

el uso de la flebotomía, la cual es capaz de reducir los depósitos de Fe hepático en estadios precirróticos cuando el fenómeno es reversible, aun cuando, una vez establecida la fibrosis, es pobre el beneficio de este procedimiento (2).

2. Alteraciones cardíacas

Se encuentran síntomas de afección cardíaca en un 15-30 por ciento de las HCl. Sin ser el órgano más frecuentemente afectado, provoca el mayor número de causas de muerte por esta enfermedad (31 por ciento) (16). Puede presentarse en pacientes jóvenes, teniendo un bajo porcentaje de sobrevida al año en sujetos no tratados.

Los hallazgos patológicos más frecuentes son dilatación de cavidades, adelgazamiento de paredes, fundamentalmente ventrículo; depósitos de hierro subepicárdicos y con menos frecuencia subendocárdicos, en músculo papilar y miocardio. Inicialmente los depósitos son perinucleares, pero luego abundan en toda la fibra. Hay poco compromiso del sistema conductor y puede haber degeneración y fibrosis.

La severidad del cuadro clínico se relaciona directamente con los contenidos de Fe. Las manifestaciones van desde el hallazgo de alteración de cavidades al ecocardiograma (31 por ciento), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (22 por ciento), alteraciones del ritmo como taquicardia ventricular y supraventricular, extrasístoles, bloqueo AV. Debe descartarse que los signos de insuficiencia cardíaca dependan de la enfermedad "per se" o de la anemia asociada. En un pequeño grupo de pacientes puede presentarse un cuadro de miocardiopatía restrictiva (18), que debe ser diferenciado de la pericarditis constrictiva. Igualmente entra en el diagnóstico diferencial con otras patologías restrictivas como: amiloidosis, fibrosis endomiocárdica, síndrome de Loeffler. Su diagnóstico definitivo se establece por eco y estudio hemodinámico. Al eco se observa aumento del diámetro ventricular, aumento de la masa ventricular y dilatación de cavidades. Los hallazgos al electrocardiograma pueden ser ines-

pecíficos aun cuando en un alto porcentaje (65 por ciento) es el único elemento clínico (19). Los hallazgos consisten en desnivel de ST, alteración de T y cambio de ritmo. Puede ser necesario un test de Holter. Existen trabajos que recomiendan el uso de biopsia endomiocárdica (16).

En cuanto al tratamiento se ha mostrado mejoría con la implementación de flebotomías. Hay series que muestran una mejoría del 18 al 66 por ciento de supervivencia 5 años entre grupos tratados y no tratados. En otro estudio (16) realizado en 115 pacientes con flebotomía se observó mejoría en 70 por ciento de casos, en comparación al 100 por ciento de pacientes no tratados, que progresaron a la insuficiencia cardíaca. En jóvenes el diagnóstico precoz y el uso de flebotomía mostró un cambio significativo en el curso de la enfermedad.

3. Manifestaciones endócrinas

Diabetes

Esta es una de las presentaciones clásicas de HCl. En la descripción inicial de Sheldom halló que el 78 por ciento eran diabéticos. Wohlm en 1964 refiere un 76 por ciento de incidencia. Actualmente se señalan porcentajes del 30-60 por ciento (2). Es más frecuente en aquellos con historia familiar de diabetes. Recientes estudios de Dymock (20) en un grupo de 115 pacientes portadores de HCl, un 63 por ciento tenían diabetes. Sus edades variaban entre 31 y 72 años. De ellos la hiperglicemia fue el primer signo en 65 por ciento. El promedio de años de enfermedad era de 8.5 años.

Los signos clínicos más frecuentes son: poliuria, polidipsia, disminución de peso, impotencia, alteraciones tróficas de piel. De ellos, la mitad se manejaba con insulina, el 5 por ciento con régimen dietético y el resto con hipoglucemiantes orales.

Respecto a la causa productora de hiperglicemia se han emitido varias hipótesis:

1. Inicialmente se creía que se debía

a insuficiencia pancreática secundaria a depósitos de hierro en ese órgano. Estudios actuales basados en test de tolerancia a la glucosa (TTG) simultáneamente con insulinemia se ha podido observar niveles de insulinemia basal bajos y con respuesta inadecuada; aumento de la resistencia periférica a la insulina, cuya causa parece deberse a antagonistas de los transportadores protéicos de insulina.

2. Disminución de la utilización periférica de glucosa por incremento del Fe tisular.

3. Daño hepático que limita la acción de la insulina.

4. Aumento de los ácidos grasos no esterificados que actuarían como antagonistas de la insulina.

En cuanto a las complicaciones observadas las más importantes son (20) enfermedad coronaria, nefropatía, retinopatía, que generalmente no llega a etapa proliferativa, neuropatía periférica, enfermedad vascular periférica. Resistencia insulínica (requerimientos diarios mayores a 100 unidades de insulina) se observó en 7 por ciento de casos.

Respecto al tratamiento, la flebotomía no fue capaz de mostrar reducción significativa de los requerimientos de insulina o detención en la evolución de las complicaciones.

Hipogonadismo y otras manifestaciones de hipopituitarismo

Althousen y Sheldom (1935) describieron la presencia de hipogonadismo en la HCl. Su promedio de presentación va entre el 50-80 por ciento en algunas series hasta 17 por ciento en otras (21). Es la disfunción endócrina, luego de la diabetes, más frecuente. Inicialmente se pensó que ésta se debía a un daño testicular primario por depósitos de Fe en la glándula. Luego se atribuyó al daño hepático, que al intervenir en el metabolismo estrogénico, aumentando la conversión de andrógeno a estrógeno, podría determinar atrofia testicular secundaria. Finalmente y con el advenimiento del RIA para la determinación de hormonas hipofisarias y el estímulo de factores hipotalámicos, se ha podido comprobar que el hipogonadismo

y otras disfunciones hormonales son secundarias al daño pituitario por depósitos del mineral a ese nivel (5, 21, 22, 23, 24).

El signo carnidal de esta patología es la disminución de la libido, la cual también fue explicada previamente con una serie de mecanismos: daño hepático, alcoholismo, neuropatía diabética autonómica.

Según Walsh y Cols. (21) otros síntomas importantes son: impotencia, atrofia testicular, caída de pelo, ginecomastia. Este autor sometió a las pacientes con HCl a evaluación de su función hipofisaria. El promedio del grupo era 58 años, de ellos 10 tenían diabetes. Todos fueron sometidos a Test de estimulación con GnRH, TRH y con insulina. Fueron medidas LH, FSH, TSH, testosterona, GH, cortisol y PRL. Las conclusiones del trabajo fueron que en sólo 2 de ellos (17 por ciento) se observó hipogonadismo hipogonadotrófico. Justamente éstos tenían la evolución clínica más larga. No existieron otros factores que explicasen la atrofia testicular. Otras series, sin embargo, han reportado incidencias más altas de esta afección (Walton 1980: 60o/o). Inclusive hallazgos de autopsia muestran depósitos de Fe hipofisario en 86 por ciento (23).

Con menor frecuencia se ha observado compromiso de TSH y ACTH. También se ha estudiado el compromiso de producción de prolactina (PRL) (22, 23), demostrándose en alrededor de la mitad de sujetos una respuesta inadecuada al test de TRH. Parecería por tanto, que existiría un daño de la adenohipófisis con predominio de la esfera gonadotrófica y de PRL.

También se ha estudiado el *compromiso tiroideo* en la HCl. Existen reportes que en un 8 por ciento de casos existe un daño tiroideo, secundario a depósitos de Fe en la glándula e independiente de una disminución de TSH. El hipertiroidismo es un hecho raro en esta afección.

En una revisión de 49 casos de homocigotos portadores de HCl (25), de los cuales 34 eran hombres, se determinó en 4 (11.8 por ciento) daño tiroideo. Tres de ellos eran hipo-

tiroideos. Fue constante el hallazgo de anticuerpos antimicrosomales del tiroides y en 2 de los 3 casos hubo presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina. Tres de ellos eran portadores de HLA A3. El hipertiroideo tenía HLA B7 (aumentado en los hipertiroideos de la población general). Puede ser que las alteraciones del tiroides se deban a un fenómeno auto-inmune desencadenado por el Fe que provoca respuesta tisular, tiroiditis y por fin, fibrosis.

4. Artropatía

La presencia de artropatía en la HCl se describió por primera vez en 1964 (29). Algunas series señalan una incidencia entre el 20-50 por ciento (2, 26, 27). Es más frecuente en los pacientes pasados los 40 años, aunque se ha descrito como signo único e inicial en pacientes jóvenes.

Sus características clínicas son compatibles con otras artropatías degenerativas. La característica típica es una disminución de la capacidad funcional, edema y deformidad de las articulaciones metacarpo falángicas e interfalángicas proximales de los II y III dedos de las manos. En etapas avanzadas comprometen a tobillos, muñecas y caderas.

Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la artritis reumatoidea (AR). En general tiene un curso benigno, pero en un pequeño porcentaje progresan a la deformación articular. Se asocia con frecuencia a condrocalcinosis. La Rx de manos muestra quistes subcondrales, pérdida del espacio interarticular y esclerosis subcondral. En 50 por ciento se observa calcificaciones intrarticulares y periarticulares (Tendón de Aquiles y flexor plantar). El estudio de líquido articular muestra escasa celularidad (menos de 1000 células) (27). El contenido de Fe intrarticular se correlaciona bien con el hierro corporal. Otras patologías con aumento de Fe intrarticular son AR, sinovitis villonodular, hemofilia, secundarias a hemartrosis.

Se ha descrito asociada a cuadro de hipuricemia, apelándose para el mismo un defecto tubular en la reabsorción de ácido úrico, secun-

dario a depósitos de hierro a nivel tubular.

Al estudio histológico (29) se observó al microscopio de luz cuadros degenerativos y fisuras. Condrocitos prominentes, cristales de pirofosfato (25 por ciento). Al microscopio electrónico se observa corpúsculos de ferritina entre los condrocitos intactos y degenerados, pero la mayoría con ubicación intracelular.

En cuanto a los mecanismos patológicos de daño articular, se cree que el hierro provoca una injuria directa sobre los condrocitos o activa la formación de colágeno (sobre la síntesis de prolina a través del ácido ascórbico). También se ha dicho que el daño puede ser secundario a una alteración nutricia del cartilago. La asociación con artropatía por cristales es un factor importante en el génesis de la afección.

Con la incorporación del estudio familiar de los pacientes con HLA, se ha podido detectar un significativo número de casos cuya única manifestación era la artropatía y que estaban catalogados como otras artropatías degenerativas. Askari y Cols. (30) mostraron en un trabajo con 5 pacientes cuyo único signo era la artropatía, que padecían HCl. De ellos todos tenían alteraciones radiológicas. Sus edades variaban entre 20–30 años. Algunos tenían inclusive ferritina normal. Todos portaban HLA A3.

Se ha visto que la flebotomía no alivia las molestias articulares. Su manejo se sustenta en el uso de antiinflamatorios no esteroideos. En casos excepcionales se ha recurrido a corticoides.

5. Alteraciones de piel

Se presenta en un significativo número de pacientes. Está ausente en estadios iniciales de enfermedad. Se debe a depósitos de melamina en la dermis. También se observa aumento de los depósitos de Fe en piel, en especial alrededor de las glándulas sudoríparas. Se distribuye en zona baja de la cara, cuello, codos, manos, piernas, genitales. La piel es atrófica, pudiendo mostrar lesiones ictioides y coiloniquia.

Se ha descrito prurito como único síntoma de enfermedad, debida posiblemente a una liberación de histamina (31).

Tratamiento

Tres son los objetivos del tratamiento de la HCl:

1. Tratar las complicaciones multisistémicas
2. Pesquisar familiares "susceptibles"
3. Eliminar el exceso de Fe

Los métodos empleados para cumplir este último objetivo son:

A. Flebotomía: Consiste en realizar la extracción de 500 ml de sangre 1–2 veces por semana. Cada 500 ml remueven 250 mg de hierro; por tanto, se requerirá alrededor de 1 a 2 años para remover 20 gm de hierro.

El propósito del procedimiento es llevar a la hemoglobina a 12 gm o/o, al hematocrito a 38o/o y a la ferritina a 10 $\mu\text{mol/L}$ (3). Una vez llegado a este límite se aconseja hacer un estudio bioquímico y posteriormente una nueva biopsia hepática para evaluar exactamente los depósitos de hierro (5, 9). En estas condiciones el procedimiento deberá repetirse cada 3 meses y no suspenderse ya que lo más probable que se produzca son nuevos acúmulos del material.

La gran utilidad de la flebotomía es en aquellos pacientes homocigotos asintomáticos, donde el procedimiento de forma profiláctica mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad.

Relativo éxito se ha visto en estados precirróticos, cardiopatía y posiblemente en el control de diabetes.

Trabajos de Bomford y Williams (1976) han mejorado la sobrevida de 14 a 70 meses en promedio de un grupo tratado frente a otro no tratado (1).

B. Quelantes: Se emplea desferrioxamine, administrada de 0.5 a 1 mg I. M. al día. Esta es capaz de remover 20 mg al día de hierro a través de la orina. En un año se logra extraer solamente 5 mg. Su utilidad radica en los casos donde está contraindicada la flebotomía como son la anemia, hipoproteinemia, enfermedad coronaria o hipovolemia (24). Comparativamente con la flebotomía, la terapia de quelación resulta más lenta, costosa y molesta.

Los mismos autores (24) han demostrado beneficio en el curso clínico de pacientes tratados con este método prolongando de 33 a 89 por ciento la supervivencia a 5 años entre grupos no tratados y tratados. Mejora la TIG en 30-40 por ciento de sujetos. Mejora en forma parcial a precirróticos y cardiopatas.

HCI y Neoplasias

Es conocido que un buen porcentaje de los pacientes afectados de HCI pueden desarrollar un hepatoma en algún momento de su evolución. Algunas series señalan un 30 por ciento de pacientes con esta complicación. Sin embargo, se conocía poco respecto al desarrollo de otros cánceres relacionados con Hemocromatosis. En un estudio retrospectivo de 36 pacientes que sufrieron esta enfermedad (36), se vio que 11 de ellos desarrollaron tumores (13,9 por ciento). Seis de ellos tuvieron hepatoma, uno cáncer tiroideo y cuatro cáncer pulmonar, lo cual representa 7.5 veces más de lo esperado en la población general. Otras publicaciones señalan un 9 por ciento de carcinomas extrahepáticos y un 16 por ciento de hepatoma. Entre los sitios de tumor descritos están: colon, vejiga, páncreas, vesícula. La causa por la que sucede este hecho no ha sido aclarada, lo que sí se conoce es que la disminución de los depósitos de hierro efectivamente reduce el riesgo de cáncer.

Hemocromatosis secundaria (HCS)

Los pacientes con hemocromatosis secundaria se clasifican en dos grupos: 1. Con médula hipoplásica, donde la mayor causa son las transfusiones repetidas; 2. Pacientes con médula ósea hiperplásica donde el exceso de hierro es por aumento de la absorción secundaria a eritropoyesis inefectiva.

El primer grupo se presenta por ejemplo en las anemias aplásticas y las características clínicas son muy similares a las observadas en la HCI, con la diferencia que los depósitos de hierro se hacen fundamentalmente en el retículo endotelio y por tanto la incidencia de cirro-

sis es baja. El segundo grupo ocurre en aquellas que sufren de eritropoyesis inefectiva, donde la médula ósea es hiperplásica. En este grupo están la talasemia mayor, la anemia sideroblástica y menos frecuentemente la talasemia intermedia, la anemia esferocítica congénita y diferentes formas de anemia hemolítica. Aquí el mecanismo es más complejo e invoca tanto fenómenos de aumento de la absorción de Fe como los fenómenos post-transfucionales. La incidencia de cirrosis hepática es mucho más alta en este grupo. Su distribución en células hepáticas es muy parecida a la HCI y los depósitos en miocardio, órganos endócrinos y corazón es más frecuente.

La talasemia constituye uno de los representantes más importantes de este grupo. Generalmente lleva a estadios severos en la segunda o tercera década de la vida y el curso clínico que sigue es muy parecido al de la HCI.

Hemocromatosis secundaria a Terapia transfusional

Este es un problema que fundamentalmente afecta a pacientes sometidos a repetidas administraciones de sangre debidas a su enfermedad de base, como anemia refractaria o hemoglobinopatías. Se creía que por ser su acumulación fundamentalmente en el retículo endotelio, su daño era menor a aquellas de depósitos parenquimatosos.

Schafer y Cols. (32) estudiaron 15 pacientes sometidos a terapia transfusional crónica (promedio 120 unidades) afectados de diversas patologías: 5 anemias sideroblásticas, 3 anemias plásticas, 3 aplasia eritroide, 2 mielofibrosis y 2 anemia refractaria.

En ellos se estudió funciones hepática, endócrina y cardíaca. Se encontró que 13/15 tenían alteraciones funcionales hepáticas, 7 hepatomegalia. A la biopsia hepática todos tuvieron aumento de los depósitos de hierro; 10 tuvieron hemosiderosis y lo que es importante, casi todos tuvieron fibrosis periportal.

Cuatro tuvieron ICC, 2 alteraciones de la conducción, 2 disfunción ventricular izquier-

da y 7 aumento del volumen de fin de diástole ventricular.

Todos tuvieron TTG anormal, la respuesta insulínica fue alterada; 5 tuvieron hipopituitarismo, y 14 tuvieron reserva suprarrenal alterada. En 2 se observó alterada la respuesta para TSH y PRL.

Se puede concluir que este proceso post-transfusional que se creyó de poca gravedad, que sólo abarcaba a RE, también compromete a otros órganos como hígado, donde puede producir fibrosis, corazón donde lleva a ICC, páncreas que constituye un hecho constante y a otros órganos endócrinos que se ven afectados de forma moderada.

Esto demuestra la importancia de evaluaciones progresivas de pacientes sujetos a transfusiones crónicas con el objeto de instaurar de forma precoz la terapia adecuada.

Estudios con pacientes hemodializados (33) llevan a conclusiones parecidas, demostrando que pacientes bajo este procedimiento y portadores de HLA A3, serían más susceptibles de desarrollar complicaciones. Igualmente se señala, que según su casuística, el límite de riesgo son 100 transfusiones. Finalmente, pone sobre aviso que algunas de las molestias que presentan hemodializados, podrían ser secundarias a los depósitos exagerados de Fe en los diferentes órganos.

En cuanto al *Tratamiento* se recomienda el empleo de terapia de quelación, con las mismas consideraciones ya señaladas para el tratamiento de la HCl. Se recomienda en función de la vida media corta de la desferrioxamine (97-100 min) (34) el empleo de bombas de infusión y vía endovenosa o en su defecto, el empleo de la vía SC para lograr una absorción lenta. La dosis es de 1-4 mg al día.

Actualmente se están desarrollando otros agentes quelantes como Clorilhidroxamine y ácido Rhodotorúlico, cuya experiencia clínica es limitada y que propenden optimizar sus efectos quelantes reduciendo otros problemas de la desferrioxamine. Durante el tratamiento debe ser repuesto ácido ascórbico de forma oral (3,2).

HCS en cirrosis alcohólica

Actualmente se conoce que los depósitos de hierro se encuentran aumentados en los cirróticos alcohólicos. Estos se han dividido en dos grupos: aquellos con depósitos de hierro moderados y, aquellos con depósitos elevados. Se piensa que el mecanismo para el aumento de los acúmulos de Fe es a través de una estimulación de la absorción intestinal mediada por el alcohol. En los sujetos con depósitos elevados de hierro se suman otros factores como son la hemólisis y las anastomosis portosistémicas. Inclusive parece ser que existen ciertos rasgos de tipo hereditario que predisponen al desarrollo de esta patología.

La distinción entre HCl y HCS secundaria al alcohol puede ser difícil ya que inclusive histológicamente pueden ser indistinguibles. En estudios de la Sage y Cols. (35) demostraron que ambas patologías eran muy parecidas. Sin embargo, los depósitos de hierro en los sujetos alcohólicos se distribuyó más en retículo endotelio y fueron menores que en los portadores de HCl. Igualmente, la respuesta a la fleboterapia fue mayor. Se piensa que el alcohol actúa en forma sinérgica en pacientes genéticamente predispuestos, fundamentalmente homocigotes, pero tiene poca ingerencia sobre los individuos heterocigotos.

HCS en anastomosis portosistémica

Pacientes sometidos a este tipo de cirugías presentan un cuadro muy parecido a la HCl. Alrededor de un 20 por ciento de operados lo desarrollan. La patogenia de este síndrome no está clara y se piensa se debe a factores como hemólisis, hipoxia y daño hepático (2).

HCS por efecto dietético

Constituye un hecho raro de observarse. Depende de dos causas fundamentales: 1. Administración de fármacos que contengan hierro; 2. Cierta tipo de alimentos ricos en este mineral. Fundamentalmente este último hecho ha sido observado en una tribu del sur del Africa (Bantú), donde se consume altas cantidades de una bebida alcohólica, que por su forma de preparación es rica en este mineral.

Conclusión

Importantes progresos se han hecho en el conocimiento de la etiopatogenia de la Hemocromatosis Idiopática. El saber que se trata de una enfermedad de carácter autosómica recesiva, relacionada con HLA fundamentalmente A3, ha permitido el estudio de grupos familiares susceptibles de portar la enfermedad y ha orientado al empleo de procedimientos terapéuticos precoces que han detenido el curso natural de la enfermedad, han disminuido sus complicaciones multisistémicas y han prolongado la sobrevida poblacional.

Bibliografía

1. Aism, P.: Disorders of Iron Metabolism. *Cl. in Haematology* 11:241, 1982.
2. Bissett, M., Halliday, J. and Powell, L.: Hemochromatosis. *Disease a Month*. 26:4, 1980.
3. Halliday, J., and Powell, L.: Iron Overload. *Semin. Hematology*. 19:42, 1982.
4. Finch, N.: The Detection of Iron Overload. *NEJM*. 307: 1702, 1982.
5. Edwards, C., Cathwright, C. and Skohmick, M.: Homozigosity for Hemochromatosis: Clinic Manifestations. *An. Int. Med.* 93: 519, 1980.
6. Ross, Ch., Muir, A., and Graham, R.: Hemochromatosis: Pathophysiology and Genetic Considerations. *Am. J. Clinic. Pathol.* 63:179, 1975.
7. Gollan, J.: Diagnosis of Hemochromatosis. *Gastroenterology*. 84:418, 1983.
8. Valbug, L., Lloyd, D. and Flanagan, P.: Clinical and Biochemical Expression of the Genetic Anormality in Idiopathic Hemochromatosis. *Gastroenterology*: 79:884, 1980.
9. Galambos, J.: Hemochromatosis. *Am. J. Gastroenterology*. 64: 169, 1965.
10. Cattan, D.: Iron and Mucosal Intestinal Macrophages. *Lancet* 912: 106, 1983.
11. Villegas, A., Borque, M. y Del Olmo, J.: Valor Diagnóstico de la Ferretina Sérica en la anemia y en la sobrecarga de hierro. *NEJM*. 304: 309, 1981.
12. Beaumont, C., Simon, M., and Smith, P.: Hepatic and Serum Ferritin Concentrations in Patients with Idiopathic Hemochromatosis. *Gastroenterology* 79:877, 1980.
13. Brittenham, G., Farrel, D. and Harris, J.: Magnetic-Susceptibility Measurement of human iron stores. *NEJM*, 307: 1671, 1982.
14. Howard, J., Ghent, C., Cuey, L.: Diagnostic Efficacy of Hepatic Computed Tomography in the detection of Body Iron Overload. *Gastrent*, 84:209, 1983.
15. Colombo, M., Annoni, G., Donato, M.: Serum Macker of type III Procollagen in Pathients with HCl and its relationship of Hepatic Fibrosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 80: 499, 1983.
16. Short, E., Wrinkle, R., Billingham, M.: Myocardial Involvement in Idiopathic Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 70:1275, 1981.
17. Brauwald, E.: *Heart disease*. Vol 2. Ed. Saunders. Philadelphia, 1980.
18. Cutler, J., Ismer, J. and Bacey, A.: Hemochromatosis Heart Disease. A Unenphasized cause of Potencially Reversible Restrictive Cardiomyopathic. *Am. J. Med.*, 69: 923, 1980.
19. Candell Riera, J., Lu, L. and Seres, L.: Cardiac Hemochromatosis: Beneficial Effects of Removal Terapy. *Am. J. Card.*, 152:824, 1983.
20. Dymock, I., Cassar, J and Pyke, D.: Observations of the Pathogenesis, Complications and treatment of diabetes in 115 cases of Hemachromatosis. *Am. J. Med.*, 52: 203, 1972.
21. Walsh, C., Wright, J. and Holden, G.: A Study of Pituitary Function in Patients with Hemochromatosis. *J. Clinic. Endocrin, Met.* 43: 886, 1976.
22. Levig, Ch., and Carlson, H.: Decreased PRL Reserve in Hemochromatosis. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 47:444, 1978.
23. Walton, C., Kelly, W., and Larring, I.: Endocrine Anormalities in Idiopathic Hemochromatosis. *Q. J. Med.*, 52:99, 110.

24. Iyer, R., Duckworth and Solomon, S.: Hypogonadism in Idiopathic Hemochromatosis. *Arch. Intern. Med.*, 141: 517, 1981.
25. Edwards, C., Kelly, T. and Ellwein, G.: Thyroid Disease in Hemochromatosis. *Arch. Int. Med.*, 143: 1890, 1983.
26. Rosner, I.: Arthritis of Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 75: 957, 1983.
27. Rodman, G., and Schumacher, R.: *Hemochromatosis Primer of Rheumatic Diseases*. 8 Ed., 133, 1983.
28. Rosner, I., Askari, A., and Mac Claren, G.: Arthropathy and Normal Serum Iron Studies in Hereditary Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 70: 870, 1981.
29. Schumacher, R.: Articular Cartilage in the Dezenentive Arthropathy of Hemochromatosis *Arthritis Rheum.*, 25: 1460, 1982.
30. Askari, A., Angus, Muri and Rosner, I.: Arthritis of Hemochromatosis. *Am. J. Med.*, 75: 957, 1983.
31. Nether, J.: Hemochromatosis pruritus. *Am. Int. Med.*, 98: 1026, 1983.
32. Schafer, A., Cheron, R., Dluhy, R.: Consecuencias Clínicas de sobrecarga adquirida transfusional de hierro en el adulto. *NEJM*. 304: 319, 1981.
33. Gómez, E., Ortega, F., and Peces R.: Serum Ferritin in Haemodialysis Patients: Role of Blood transfusions and Hemochromatosis Allelos HLA A3, B7, B14. *Nephron.*, 36:106, 1982.
34. Editorial: Chelaton Therapy for iron Overload *Nutritional Rev.*, 38: 185, 1980.
35. Le Saze, G., Baldus, W., and Faribanks, U.: Hemochromatosis: Genetic or Alcohol-Induced. *Gastroent.* 84: 1471, 1983.
36. Ammann, R., Müller, G., and Bausky, J.: High Incidence of Extrahepatic carcinomas in Idiopathic Hemochromatosis. *Scandinavian J. Gastroent.* 15:733, 1980.