

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOCROMATOSIS

A. ALTÈS¹, A.F. REMACHA¹ Y M. BAIGET²

¹Departamento de Hematología y ²Servicio de Genética. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción

Los trastornos del metabolismo férrico constituyen las enfermedades más prevalentes en la especie humana. El 12% de la población mundial sufre anemia ferropénica¹. Sin embargo, en los países desarrollados, el trastorno más común puede ser la sobrecarga férrica. A modo de ejemplo, el 13% de los 1.016 ancianos norteamericanos de raza blanca con edades comprendidas entre los 67 y 96 años incluidos en el Framingham Heart Study² presentaron niveles altos de ferritina (excluidas hiperferritinemias de origen inflamatorio). En este artículo se repasará el diagnóstico diferencial de la sobrecarga marcial, con especial énfasis en la hemocromatosis hereditaria (HH). Se describirá además el tratamiento de esta enfermedad.

Diagnóstico de la sobrecarga férrica

Desgraciadamente no existe hoy por hoy un método sencillo, seguro, barato y preciso para establecer el diagnóstico de sobrecarga férrica.

Medida de la concentración hepática de hierro en biopsia de tejido

Es el método de referencia³. Se considera netamente patológica cuando supera los 100 $\mu\text{mol/g}$ de tejido seco. Este valor suele complementarse con el índice de hierro hepático (IHH), resultado del cociente entre la concentración de hierro hepático y la edad del paciente (en años). Históricamente se consideraba que un IHH > 1,9 era patognomónico de HH. En los últimos años (gracias a la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico de HH) hemos aprendido que algunos pacientes con este valor no sufren HH y viceversa. La biopsia hepática proporciona además información sobre la anatomía patológica del hígado. No es una prueba exenta de morbilidad e incluso mortalidad. Por ello se reserva para pacientes con una alta probabilidad de presentar sobrecarga con lesión hepática parenquimatosa y que consienten en realizarla tras recibir información exhaustiva.

Concentración de ferritina sérica

No es un parámetro preciso para la estimación del contenido corporal de hierro en situación de exceso.

Existe una correlación significativa entre valores de ferritina y concentración de hierro hepático, pero dicha correlación carece de la suficiente precisión⁴. Los valores de ferritina sérica son además sensibles a la presencia de inflamación y a los estados carenciales de vitamina C. A pesar de todo, se trata del parámetro más utilizado en la práctica clínica. Incluso se han definido niveles que predicen la afectación cardíaca en talasemia mayor (nivel superior a 2.500 $\mu\text{g/l}$) o la aparición de cirrosis hepática en pacientes con HH (superior a 1.000 $\mu\text{g/l}$), y en general se usa como un parámetro de seguimiento del tratamiento depletivo.

Índice de saturación de la transferrina (IST)

Constituye una buena prueba de cribado de la HH. En población general, esta prueba tiene un valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de HH de 0,64-0,92⁵ pero dicho VPP disminuye dramáticamente en un entorno hospitalario (VPP = 0,16 en nuestro hospital⁶), debido a que convergen múltiples causas de hipersaturación (politransfundidos, virus de la hepatitis C, alcoholismo). Posee la ventaja de poder detectar pacientes con HH que todavía no presentan alteración significativa de los depósitos férricos ni lesión orgánica, curables con tratamiento depletivo. Dos son los problemas del IST: gran variabilidad y falta de estandarización (diversos métodos de laboratorio, puntos de corte, etc.). Por otra parte, debe repetirse a lo largo de la vida, dado que puede ser inicialmente negativo y positivizarse posteriormente.

Resonancia magnética

En los últimos años se ha popularizado la práctica de resonancia magnética (RM) para la cuantificación de los depósitos hepáticos de hierro⁷. Esta prueba se basa en la perturbación de la señal de resonancia de los átomos de hidrógeno secundaria a las propiedades paramagnéticas del hierro hepático. Dicha perturbación se traduce en una pérdida de señal (área negra en la imagen) (fig. 1). Tiene como ventaja el tratarse de un método no invasivo, pero con un coste elevado, consume mucho tiempo, se precisan aparatos de gran potencia (sofisticados y caros) para una cuantificación precisa y es necesaria

la realización de pruebas de calibración elaboradas con pacientes con sobrecarga férrica cuantificada mediante biopsia hepática. Excepto en el caso de centros con gran experiencia (p. ej., Lille, Rennes) suele convertirse en un método semicuantitativo de valoración. La concentración de hierro hepático puede también medirse no invasivamente mediante biosusceptometría magnética usando magnetómetros con tecnología superconductor de interferencia cuántica (SQUID). Este aparato se basa en el análisis de la respuesta magnética del hierro hepático a un campo magnético estable, mediante un sensor muy sensible construido con material superconductor. A pesar de la gran precisión de este método los costes de adquisición y mantenimiento resultan prohibitivos, razón por la que sólo existen tres unidades funcionando en el mundo.

Recientemente se han obtenido avances en la cuantificación férrica mediante un sistema que emplea el principio de la bioimpedancia magnética, sin empleo de material superconductor. Este tipo de aparato de bajo coste se basa en los mismos principios que el SQUID, pero gracias a la utilización de sofisticados circuitos electrónicos de análisis de señal consigue evitar el uso de material superconductor. Con este aparato ha sido posible estimar la concentración de hierro hepático con gran precisión en modelos experimentales⁸. En la actualidad, nuestro grupo procede a la validación de este sistema en pacientes con sobrecarga férrica.

En último extremo se usa la flebotomía cuantitativa como medida del hierro corporal. Consiste en la cuantificación de las sangrías realizadas en pacientes con sobrecarga férrica hasta llegar a un estado de depleción férrica. Aproximadamente, con cada sangría de 500 ml se pierden 0,25 g de hierro. Se considera diagnóstica la extracción de más de 5 g de hierro en hombres y 3 g en mujeres. En todo caso sólo permite la cuantificación férrica posterior al tratamiento.

Diagnóstico diferencial de la sobrecarga férrica

Las causas de sobrecarga férrica son variadas y algunas de ellas incluso exóticas. En la tabla 1 se reproduce la lista de enfermedades asociadas a sobrecarga férrica según la conferencia de consenso internacional de la EASL celebrada en Sorrento en 1999. No obstante, en la práctica clínica habitual, suelen reducirse a unas pocas entidades más prevalentes. En la tabla 2 se muestra la distribución por enfermedades de 150 pacientes con sobrecarga férrica atendidos en nuestro hospital, la cual puede ser una buena estimación de las causas de sobrecarga férrica detectadas en las consultas externas de un centro asistencial⁶. En la figura 2 se esquematiza el diagnóstico diferencial de los pacientes con sobrecarga de hierro. En resumen, debe sospecharse sobrecarga en aquellos pacientes con IST y/o ferritina repetidamente altas y marcadores de inflamación

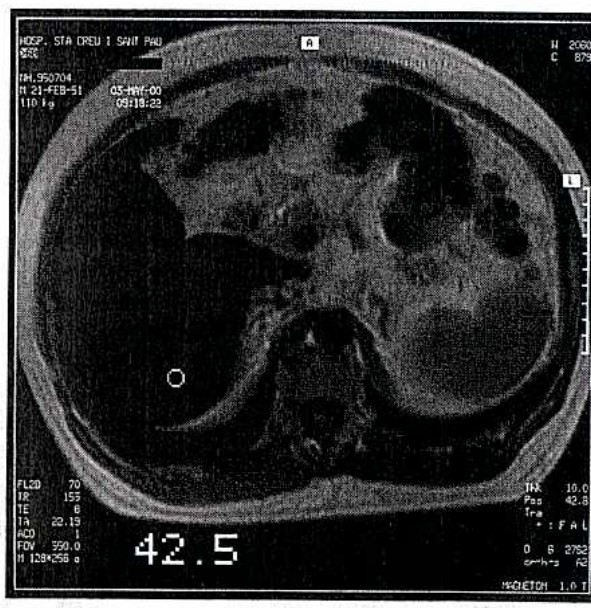


Figura 1. Resonancia magnética de un paciente con hemocromatosis hereditaria. Obsérvese la diferencia de señal T2 en la zona hepática (círculo) en comparación con el músculo esquelético vertebral (triángulo). Aquellos órganos con alta concentración de hierro aparecen negros en la imagen.

Tabla 1. Enfermedades asociadas a sobrecarga férrica

<i>Hemocromatosis hereditaria</i>	
Relacionada con el gen HFE	
Homocigosidad para C282Y	
Heterocigoto compuesto C282Y/H63D	
Otras mutaciones de HFE	
No relacionada con el gen HFE	
Forma adulta	
Hemocromatosis juvenil	
Hemocromatosis autosómica dominante	
<i>Hemocromatosis secundarias</i>	
Anemias asociadas a eritropoyesis ineficaz (talasemia intermedia, anemias sideroblásticas)	
Otras anemias hemolíticas	
Politransfusión	
Enfermedades hepáticas crónicas	
Ingesta excesiva de hierro	
Síndrome dismetabólico asociado a sobrecarga de hierro	
Aceruloplasminemia	
Atransferrinemia	
Hemocromatosis neonatal	

normales (PCR, VSG). En todos ellos deben practicarse las mutaciones C282Y/H63D del gen HFE (ver más adelante). Aquellos que son homocigotos para la primera o heterocigotos dobles pueden ya ser diagnosticados de HH pero convendrá además practicar biopsia hepática en aquellos con alta probabilidad de afectación parenquimatosa, con intención pronóstica. Aquellos con genética negativa deben ser estudiados para confirmar la sobrecarga férrica (el método más usual es la biopsia hepática), descar-

Tabla 2. Distribución por enfermedades de 150 pacientes probandos con sobrecarga férrica diagnosticados en el Hospital de Sant Pau de Barcelona

Causas sobrecarga	Número de pacientes	Porcentaje
Homo C282Y, H63D y hetero C282Y/H63D	44	29
Hepatitis C	33	22
Alcoholismo	7	5
Dismetabolismo	20	13
Politransfusión	6	4
Múltiples causas	19	13
Miscelánea	7	5
Desconocida	14	9

tando en los pacientes jóvenes la hemocromatosis juvenil. Finalmente, todos los pacientes con exceso de hierro deberán ser tratados mediante flebotomías que pueden cuantificarse para una mejor determinación de los depósitos férricos. Los pacientes con sobrecarga secundaria a politransfusión, tratamiento marcial o anemia crónica (congénita, hemolítica o mielodisplásica) no presentan problemas diagnósticos para el hematólogo. Sin embargo, existen patologías más prevalentes y con mayor dificultad diagnóstica que a continuación pasamos a detallar.

Hemocromatosis hereditaria

Se trata de un trastorno congénito de la absorción del hierro que se hereda en forma autosómica rece-

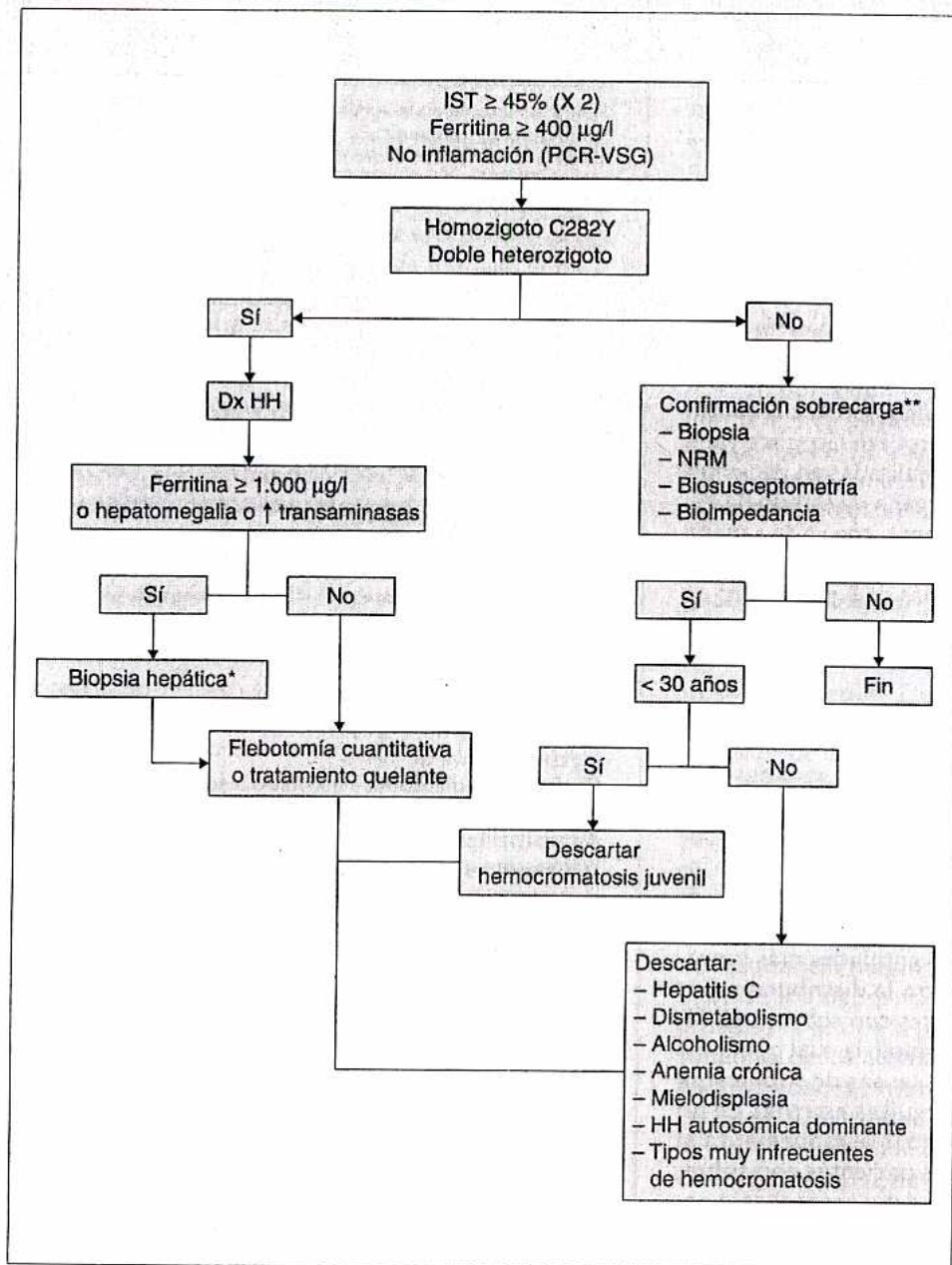


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la hemocromatosis. *La biopsia hepática, en esta situación, tiene como objetivo conocer el grado de afectación histológica hepática y, con ello, el pronóstico del paciente. **Cuando no se dispone del utillaje necesario para valorar el grado de sobrecarga mediante técnicas no invasivas o bien el paciente no consiente realizar la biopsia hepática, puede procederse a las flebotomías y valorar el grado de sobrecarga mediante el recuento de las mismas hasta la depleción férrica (véase texto).

siva, y que puede conducir a lo largo de la vida a la progresiva sobrecarga férrica de diversos parénquimas. En su estadio más grave, se produce daño orgánico estructural y funcional³. En su forma más común se debe a la homocigosidad de una mutación (C282Y) del recientemente descubierto gen HFE⁹. Sin embargo se reconocen casos de HH debidas a la coexistencia de dicha mutación con otras dos mutaciones (H63D y S65C, esta última con mínimo impacto en España¹⁰) del mismo gen, de menor significación clínica. La prevalencia de la HH en personas de raza blanca oscila entre 1,5 y 3/1.000, con una *ratio* hombres/mujeres de 2,2:1. El genotipo homocigoto para C282Y es sin duda el de mayor penetrancia, causando sobrecarga de hierro en un 80% de los individuos afectados, y enfermedad parenquimatosa (hepatopatía y/o artropatía) en más del 50% de los hombres mayores de 40 años y en el 18% de las mujeres de más de 50 años¹¹ (Bulaj ZJ et al, 2000), aunque algunos trabajos recientes comunican una penetrancia menor¹². También el genotipo heterocigoto compuesto (C282Y/H63D) puede conducir a sobrecarga férrica, aunque en menos del 1% de casos. Los pacientes con HH pueden sufrir en fases avanzadas de la vida (normalmente a partir de los 55 años) cirrosis hepática, hepatocarcinoma, diabetes, cardiomiopatía, impotencia y artritis. Puede realizarse un diagnóstico clínico de la enfermedad al advertir la coexistencia de estas patologías, pero el pronóstico del paciente en esa situación es ominoso. Puede sospecharse la enfermedad en pacientes con IST superior a 45% en dos ocasiones repetidas. Se discute en la actualidad la conveniencia de realizar programas de cribado poblacional, bioquímico o genético, de esta enfermedad. El diagnóstico debe confirmarse analizando la presencia de las mutaciones mencionadas. Se reservará la biopsia hepática con cuantificación del hierro para el estudio histológico-pronóstico de los pacientes con HH ya diagnosticada (cuando el nivel de ferritina es > 1.000 µg/l, o existe hipertransaminasemia o hepatomegalia) o bien para confirmar el diagnóstico de hemocromatosis en aquellos casos en que la genética no es diagnóstica (30% de casos en España). En este sentido, existen otras formas de HH no asociadas a mutaciones de HFE. Un tipo especial de HH no ligada al gen HFE es la hemocromatosis juvenil. Los pacientes con esta forma de hemocromatosis suelen presentar síntomas durante la segunda década de la vida, en forma de hipogonadismo hipogonadotrófico y disfunción cardíaca (que suele ser la causa de la muerte). Parece que el defecto genético se halla en 1q. Se han descrito otros dos tipos de HH no ligada a HFE, uno secundario a mutaciones del receptor de la transferrina tipo 2¹³, y el segundo ligado a mutaciones del gen de la ferroportina 1 (proteína implicada en la transferencia de hierro del enterocito o macrófago a la sangre) y de transmisión autosómica dominante¹⁴.

La patogenia de la HH secundaria a mutación homocigota C282Y del gen HFE todavía se discute. Parece que la proteína HFE en situación fisiológica y en presencia de β₂-microglobulina, incrementa la tasa de reciclado del receptor de la transferrina tipo 1, incrementando la entrada de hierro en la célula y, por tanto, el nivel de hierro intracelular. La falta de expresión de HFE (o la mutación C282Y de la misma) produce el efecto contrario, es decir, la depleción férrica. En los casos de HH, este déficit férrico puede demostrarse tanto en las células de la cripta duodenal (células que internalizan el hierro desde el torrente circulatorio vía receptor de la transferrina, actuando como sensores del hierro corporal), como en las células de los *villi* absortivos que derivan de las primeras (hecho que se conoce desde hace años pero para el cual no existía una explicación satisfactoria). Será precisamente el nivel de hierro intracelular (en las células de intestino delgado) el que regule la síntesis de DMT1, la proteína que hoy sabemos que se encarga de la absorción intestinal de hierro y otros cationes divalentes. En el caso de la HH, el bajo nivel de hierro celular en el *villi* conlleva una sobreexpresión de DMT1¹⁵, lo que conduce a una absorción incrementada de hierro a lo largo de la vida.

Sobrecarga de hierro asociada a dismetabolismo

A pesar de que no existen datos epidemiológicos fidedignos, se trata de un trastorno frecuente, causa de un 15% de los casos en nuestra experiencia. Se trata de un trastorno adquirido, caracterizado por la presencia de múltiples alteraciones metabólicas (hiperglucemia, HTA, hiperlipemia, obesidad), con frecuente presencia de esteatosis hepática no debida a enolismo¹⁶. El IST puede ser normal o elevado y un rasgo constante es la elevación del nivel de ferritina. Estos pacientes, con mayor frecuencia que la población general, presentan mutaciones del gen HFE (C282Y, H63D) en forma heterocigota. La edad media de los pacientes es superior a la de aquellos con HH (65-70 años) y se desconoce por completo su etiopatogenia. Asimismo no se tiene información de la historia natural de esta enfermedad o si la depleción férrica mejora el pronóstico de estos pacientes.

Sobrecarga de hierro asociada a infección por el virus de la hepatitis C

La infección por virus de la hepatitis C se asocia frecuentemente a elevación del IST y de ferritina sérica. Explica en nuestra estadística el 22% de los casos de sobrecarga férrica. No obstante, parece que esta elevación no se debe en un alto porcentaje a un verdadero incremento de la concentración hepática de hierro. En un reciente estudio 44 de 164 pacientes (28%) con hepatitis C presentaban elevación de los

parámetros férricos, de los cuales sólo 5 (11%) tenían elevada la concentración de hierro hepático en la biopsia¹⁷. No parece existir una asociación entre las mutaciones del gen HFE y las alteraciones del metabolismo férrico en estos pacientes^{17,18}. Se han publicado trabajos que apuntan a que los casos de hepatitis C con elevación de parámetros férricos responden peor al tratamiento antiviral y con mayor probabilidad progresan a cirrosis hepática. No obstante, se desconoce si el tratamiento depletivo modifica la evolución de la enfermedad.

Sobrecarga férrica asociada a alcoholismo

El consumo excesivo y crónico de alcohol (más de 60 g/día) es frecuente en nuestro entorno y puede asociarse a hiperferritinemia. Se desconoce hasta que punto este hecho influye en la lesión hepática inducida por alcohol. Además, la ingesta de alcohol eleva hasta 9 veces el riesgo de sufrir cirrosis hepática en los pacientes con HH¹⁹.

Sobrecarga férrica y trasplante de progenitores hematopoyéticos

La instauración de protocolos de soporte transfusional intensivo en los pacientes con talasemia *major* ha permitido mejorar sustancialmente la supervivencia, a costa de una importante sobrecarga férrica. En la actualidad, esta es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. A pesar del tratamiento vigoroso con desferoxamina, los individuos afectados suelen llegar al trasplante alogénico con una seria hemocromatosis secundaria, que puede incrementar significativamente las complicaciones del trasplante y la supervivencia al mismo. Se ha demostrado que la práctica de sangrías postrasplante mejora la supervivencia y constituye práctica habitual en este contexto²⁰. Sin embargo, se ha valorado mucho menos el papel de la sobrecarga férrica en los pacientes trasplantados por enfermedad hematológica. En muchos de ellos, el número de transfusiones es muy elevado (60-100²¹) por lo que presentan en el momento del procedimiento intensa sobrecarga férrica. Además, la mayoría sufrirá graves trastornos del metabolismo férrico durante el acondicionamiento, con cifras de IST cercanas o superiores al 100%, presencia de hierro libre y daño radicalario parenquimatoso. Es probable que todo ello incremente la susceptibilidad a sufrir infecciones. En este sentido, hemos constatado una mayor morbimortalidad tóxica de los pacientes sometidos a trasplante hematopoyético con altos niveles de ferritina pre-TPH o de IST durante el acondicionamiento con ciclofosfamida/ICT²². Es preciso confirmar estos datos y en su caso realizar estudios de intervención que concluyan si la depleción férrica pretrasplante o el uso de agentes antirradicalarios

pueden mejorar la mortalidad relacionada con el trasplante.

Tratamiento de la hemocromatosis hereditaria

Si los pacientes no presentan daño orgánico irreversible (cirrosis hepática, diabetes, etc.) el tratamiento depletivo normaliza la esperanza y calidad de vida de los pacientes. No obstante, no debe olvidarse que incluso en los pacientes con cirrosis hepática ya instaurada, el tratamiento con flebotomías debe practicarse, dado que éste mejora sensiblemente la supervivencia. Deben iniciarse las flebotomías cuando los niveles de ferritina superan los 300 µg/l en hombres y 200 µg/l en mujeres. El ritmo óptimo es de 1-2 flebotomías semanales de unos 500 ml cada una³. Deben evaluarse frecuentemente los niveles de ferritina, Hb y VCM. En ocasiones puede aparecer anemia normocítica con ferritina elevada. En ese caso está indicado iniciar tratamiento con eritropoyetina y seguir con las flebotomías. El procedimiento debe cancelarse si la ferritina desciende por debajo de 20 µg/l o se presenta anemia microcítica. En ese momento puede pasarse a la fase de mantenimiento con flebotomías cada 3 meses. No es necesario que el paciente siga una dieta especial pobre en hierro, dado que la eficacia de la depleción es muy superior a los aportes que puedan producirse a través de la dieta. Es recomendable evitar suplementos de hierro, vitamina C y marisco fresco (este último punto sólo en el continente americano donde se detectan infecciones mortales por *Vibrio vulnificus* procedente de marisco fresco). No existe razón médica ni jurídica que impida que la sangre extraída en las flebotomías sea usada para transfusión heteróloga, siempre que el paciente tenga un aceptable estado general y cumpla criterios como donante. De hecho, así se hace en muchos países y se reconoce en la literatura²³. En la UE, la última decisión depende del responsable de cada banco de sangre que actúa sin un criterio uniforme al respecto. Por último, no debe descuidarse en estos pacientes el tratamiento sintomático de las diversas alteraciones orgánicas que puedan presentar (cirrosis, artropatía, cardiopatía, etc.).

La baja tasa de diagnósticos de HH, el bajo coste del tratamiento (que paradójicamente dificulta la transmisión de conocimientos sobre la enfermedad en el colectivo médico), la defensa del cribado poblacional y de la donación heteróloga de sangre en los pacientes con HH ha impulsado en otros países y también en España la creación de asociaciones nacionales para la lucha contra la HH (<http://www.geocities.com/HotSprings/Villa/1284/>), además de una asociación internacional que las aglutina a todas.

El tratamiento quelante con desferoxamina o quelantes orales no está indicado prácticamente nunca y se reserva para casos especiales con contraindicación a las flebotomías.

Bibliografía

1. Bonkovsky HL, Ponka P, Bacon BR, Drysdale J, Grace ND, Tavill AS. An Update on iron metabolism: Summary of the fifth international conference on disorders of iron metabolism. *Hepatology* 1996;24: 718-29.
2. Fleming DJ, Jacques PF, Tucker KL, et al. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores. *Am J Clin Nutr* 2001;73: 638-46.
3. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
4. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-Chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
5. Leggett BA, Halliday JW, Brown NN, Bryant S, Powell LW. Prevalence of haemochromatosis amongst asymptomatic australians. *Br J Haematol* 1990;74:525-30.
6. Remacha AF, Altes A, Baiget M. Iron overload diagnosis. Role of HFE mutations and dysmetabolic syndrome. 7th Congress of the European Haematology Association. Florence 2002. Abstr 495.
7. Brittenham GM, Sheth S, Allen CJ, Farrell DE. Noninvasive methods for quantitative assessment of transferrin iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:37-56.
8. Casañas R, Scharfetter H, Altes A, Rosell J. Magnetic induction system for the non-invasive measurement of susceptibility and conductivity of biological tissues June 2001, XI Conference in Electrical Bio-Impedance, Oslo, Norway.
9. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Gen* 1996;13:399-408.
10. Remacha AF, Barcelo MJ, Sarda MP, Blesa I, Altes A, Baiget M. The S65C mutation in Spain. Implications for iron overload screening. *Haematologica* 2000;85:1324-5.
11. Bulaj ZJ, Ajroka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000;343:1529-35.
12. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G(A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
13. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-5.
14. Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001;28:213-4.
15. Waheed A, Grubb JH, Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, Costaldi ME, et al. Regulation of transferrin-mediated iron uptake by HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3117-22.
16. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
17. Thorburn D, Curry G, Spooner R, Spence E, Oien K, Halls D, et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. *Gut* 2002;50:248-52.
18. Remacha AF, Carrasco M, Sarda MP, Barcelo MJ, Baiget M. HFE mutation analysis in patients with hepatitis C virus with positive screening for iron overload. *Haematologica* 1999; 84:284-5.
19. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.
20. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B. Treatment of iron overload in the "exthalassemic". Report from the phlebotomy program. *Ann New York Acad Sci* 1998;850:288-93.
21. Bradley S, Goswitaana I, Srichairatanakool S, Hider R, Porter J. Non-transferrin-bound iron induced by myeloablative chemotherapy. *Br J Haematol* 1997;99:337-43.
22. Altes A, Remacha A, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, et al. Iron overload might increase TRM in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. In press.
23. Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel J, McCurdy PR, Glynn SA, Williams AE, et al. Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001;286:1475-81.