

## CARACTERÍSTICAS DA HEMOCROMATOSE: uma revisão narrativa

## HEMOCHROMATOSIS CHARACTERISTICS: a review narrative

**Daiane Wahlbrink<sup>1</sup>, Claudete Rempel<sup>2</sup>,  
Claudete Moreschi<sup>3</sup>, João Batista Pozzato Rodrigues<sup>4</sup>**

### RESUMO

Objetivou-se conhecer, na literatura existente, as características da hemocromatose. O estudo é uma Revisão Narrativa de Literatura, realizada em setembro de 2013, nas bases Medical Line (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), portal da Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e base de dados ScienceDirect, com os termos “hemocromatose” e “características” utilizadas no idioma português, sem recorte temporal. A busca inicial obteve 39 produções e a partir dos critérios de inclusão e exclusão, esta revisão elegeu 16 artigos. Os resultados possibilitaram o entendimento de como ocorre o processo da hemocromatose, caracterizando-a em hereditária e adquirida. Também, foi possível conhecer a associação desta com outras doenças e sua relação com etnias. Constatou-se que a hemocromatose é caracterizada pela sobrecarga orgânica de ferro, sendo mais frequente em caucasóides. Pode ser classificada em hereditária ou primária e adquirida ou secundária. A hereditária é uma doença autossômica recessiva, geralmente associada a mutações no gene HFE, sendo C282Y e H63D as mais frequentes. A hemocromatose secundária está associada a doenças congênitas ou adquiridas, onde a anemia hemolítica ou a eritropoese ineficaz requerem múltiplas transfusões sanguíneas. A hemocromatose também está associada à ingestão excessiva de ferro, ao alcoolismo e a doença hepática crônica. É preciso alertar a população, principalmente a vulnerável, sobre as características da doença e a importância do tratamento precoce.

**Descritores:** Hemocromatose; Sobrecarga de Ferro; Transferrina.

### ABSTRACT

The aim of this study was to know, in the literature, the characteristics of hemochromatosis. The study is a Narrative Review of Literature, held in September 2013, the Medical Line bases (MEDLINE), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), portal Scientific Electronic Library Online (SciELO) and base ScienceDirect, the terms “hemocromatose” and “características” used in the Portuguese language, without time frame. The initial search yielded 39 productions and from the inclusion and exclusion criteria, this review was based on 16 articles. The results allowed the understanding of how hemochromatosis occurs the process, characterizing it in hereditary and acquired. In addition, it was possible to its association with other diseases and their relation to ethnic groups. It was found that the organic hemochromatosis is characterized by iron overload, and more frequent in Caucasian. May be classified as primary or hereditary and acquired or secondary. Hereditary is an autosomal recessive disease, usually associated with mutations in the HFE gene, C282Y and H63D being the most frequent. Secondary hemochromatosis is associated with congenital or acquired diseases, where hemolytic anemia or ineffective erythropoiesis require multiple blood transfusions. Hemochromatosis is also associated with excessive iron intake, alcoholism and chronic liver disease. It is necessary to warn the population, especially the vulnerable, on the characteristics of the disease and the importance of early treatment.

**Descriptors:** Hemochromatosis; Iron Overload; Transferrin.

<sup>1</sup> Graduada em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Univates (UNIVATES), Lajeado, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Ecologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup> Doutoranda em Ambiente e Desenvolvimento no Centro Universitário Univates (UNIVATES), Lajeado, RS, Brasil.

<sup>4</sup> Mestre em Educação pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

## Introdução

As novas tecnologias têm proporcionado à medicina importantes avanços no diagnóstico e tratamento de inúmeras patologias genéticas e adquiridas. O acúmulo de alguns minerais nos tecidos pode resultar em doenças graves e, muitas vezes, em danos irreversíveis ao organismo<sup>1</sup>. Entre estas, encontra-se a hemocromatose, uma doença causada pelo acúmulo de ferro em diferentes órgãos, predominantemente no fígado, ocasionando sua disfunção<sup>2</sup>. A hemocromatose ocorre sob duas formas: hereditária ou primária (HH) e adquirida ou secundária. A hemocromatose secundária pode ser decorrente de uma ingesta excessiva de ferro e a transfusões crônicas de sangue, já a HH é causada por mutações no gene HFE<sup>3</sup>. Dentre as complicações da doença estão incluídas: cirrose hepática, diabetes *mellitus*, hiperpigmentação da pele, artropatia e disfunção do miocárdio<sup>2</sup>.

Geralmente os portadores de hemocromatose apresentam sintomas inespecíficos que contribuem para diagnósticos tardios e nos estágios mais avançados da doença. A HH é mais comum em descendentes do norte europeu<sup>2</sup>. Parte da população dos estados do sul do Brasil é formada por descendentes desta região, o que justifica a relevância de estudos nestes estados. Com a identificação, em 1996, do gene HFE e suas mutações, foi possível estabelecer o diagnóstico precoce da HH, que passou a ser considerada uma das doenças genéticas mais frequentes do ser humano<sup>1,4</sup>.

O fato de a hemocromatose causar graves lesões no organismo do portador<sup>1</sup> justifica a busca por conhecimentos a seu respeito com vistas a chamar atenção para a ampliação da efetividade da prevenção, do diagnóstico e do tratamento da hemocromatose. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi conhecer, na literatura existente, as características da hemocromatose.

## Metodologia

Para identificar as principais características da hemocromatose foi realizada uma pesquisa descritivo-exploratória com abordagem qualitativa através de uma Revisão Narrativa (RN) de Literatura.

A busca bibliográfica foi desenvolvida na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS-BIREME), pelas bases de dados: *Medical Line* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), portal da *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e base de dados *ScienceDirect*. Essa busca procedeu-se em setembro de 2013, a partir dos termos “hemocromatose” e “características”, na língua portuguesa.

Foram incluídos artigos científicos que abordam a temática e publicados até 2012 nos idiomas português, espanhol e inglês. Produções não disponíveis gratuitamente na íntegra e de forma virtual foram excluídas. Artigos duplicados foram computados apenas uma vez.

Para acesso ao texto completo, foram usados os seguintes recursos: *link* disponível diretamente nas bases de dados, busca no portal do periódico em que o artigo foi publicado, busca no portal CAPES e buscador *Google*.

Após a seleção das produções existentes foi realizada a Análise de Conteúdo<sup>5</sup> em três etapas. A primeira possibilitou uma visão abrangente dos conteúdos por meio de leitura e construção de um quadro sinóptico. Para construção do quadro foram extraídas as seguintes variáveis: número, base de dados ou portal, autor(es), título, periódico, ano, procedência e delineamento da pesquisa. Na segunda etapa desenvolveu-se a categorização das referências dos autores e análise sintética dos textos. Por fim, foi realizada a interpretação dos resultados com base na fundamentação dos diferentes autores.

## Resultados e Discussão

Na busca inicial, encontrou-se 39 produções. A partir do estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra restringiu-se a 16 artigos que se encontram caracterizados no Quadro 1.

Quadro 1 - Apresentação e caracterização dos artigos selecionados

Nº	Base de dados ou portal	Autor(es)	Título do trabalho	Periódico	Ano	Procedência dos estudos	Delineamento da pesquisa
A1	MEDLINE	MCLAREN, G. D.; GORDEUK, V. R.	Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study	Hematology Am Soc Hematol	2009	Estados Unidos	Quantitativa
A2	MEDLINE	OLIVEIRA, V. C. et al.	Frequency of the S65C mutation in the hemochromatosis gene in Brazil	Genetics and Molecular Research	2009	Brasil	Quantitativa
A3	MEDLINE	LESBORDES-BRION, J.-C. et al.	Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis	Blood	2006	Estados Unidos	Qualitativa
A4	MEDLINE	BARTON, J. C. et al.	HLA haplotype A*03-B*07 in hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity: frequency disparity in men and women and lack of association with severity of iron overload	Blood Cells Mol Dis	2005	Estados Unidos	Qualiquantitativa
A5	MEDLINE	MARTINS, R. et al.	The role of HFE mutations on iron metabolism in beta-thalassemia carriers	J Hum Genet	2004	Japão	Qualiquantitativa
A6	MEDLINE	HADDOW, J. E. et al.	Hereditary haemochromatosis and hepatocellular carcinoma in males: a strategy for estimating the potential for primary prevention	J Med Screen	2003	Inglaterra	Qualiquantitativa
A7	MEDLINE	LERBERGHE, S. V. et al.	Clinical expression and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with heterozygous mutations for haemochromatosis	Diabetes Metab	2002	França	Qualiquantitativa
A8	MEDLINE	SPROULE, T. J. et al.	Naturally variant autosomal and sex-linked loci determine the severity of iron overload in $\alpha_2$ -microglobulin-deficient mice	Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)	2001	Estados Unidos	Qualitativa

Continua...

Nº	Base de dados ou portal	Autor(es)	Título do trabalho	Periódico	Ano	Procedência dos estudos	Delineamento da pesquisa
A9	MEDLINE	PIPERNO, A. et al.	Hepatic Iron Overload in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Role of HFE Gene Mutations	Hepatology	1998	Estados Unidos	Qualiquantitativa
A10	MEDLINE	MCLAREN, C. E. et al.	Prevalence of Heterozygotes for Hemochromatosis in the White Population of the United States	Blood	1995	Estados Unidos	Quantitativa
A11	LILACS	SANTOS, P. C. J. L. et al.	Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária	Rev. Bras. Hematol. Hemoter.	2009	Brasil	Qualitativa
A12	LILACS	GEBARA, E. et al.	Hemocromatosis neonatal. Una causa de fallo hepático <i>in útero</i> . Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía	Arch Argent Pediatr	2008	Argentina	Qualitativa
A13	LILACS	BOURSCHEIT, F. et al.	Hemocromatose e diabetes melito: relato de caso e revisão da literatura.	Rev. HCPA	2008	Brasil	Qualitativa
A14	MEDLINE	ALLEN, K. J. et al.	Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis	The New England Journal of Medicine	2008	Estados Unidos	Quantitativa
A15	SCIELO	CANÇADO, R. D. et al.	Visão atual da hemocromatose hereditária	Rev. Bras. Hematol. Hemoter.	2010	Brasil	Qualitativa
A16	SCIELO	CANÇADO, R. D. et al.	Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro	Rev. Bras. Hematol. Hemoter.	2007	Brasil	Qualiquantitativa

Dentre os artigos selecionados e analisados 11 publicações encontram-se na MEDLINE; três na LILACS e duas no SCIELO. Todos os artigos selecionados foram publicados entre 1995 e 2010 – maior concentração entre 2008 e 2009, três artigos em cada ano. O número de autores por artigo variou de dois a 18, havendo repetição de autores em seis publicações. Em relação ao delineamento, quatro artigos são estudos quantitativos, seis são qualitativos e seis qualiquantitativos. Quanto à procedência, cinco estudos foram realizados no Brasil e sete nos Estados Unidos. Na Argentina, Japão, Inglaterra e França, foram realizados um estudo em cada país (Quadro 1).

A partir dos artigos selecionados foram categorizados cinco assuntos: Processo da hemocromatose; Caracterização da Hemocromatose Hereditária (HH); Caracterização da Hemocromatose Adquirida; Associação da hemocromatose com outras doenças; relação da hemocromatose com etnias.

## Processo da hemocromatose

O artigo A11 aborda o metabolismo do ferro, destacando a importância da função das proteínas envolvidas no processo e no o equilíbrio desse mineral no organismo<sup>6</sup>. O ferro é absorvido a partir da ingestão de vegetais que liberam ferro inorgânico (não-heme) e principalmente de carne vermelha que libera ferro heme a partir da degradação da hemoglobina e mioglobina<sup>7</sup>.

Após absorção, o ferro é transportado e armazenado nos enterócitos<sup>6</sup> como ferritina ou pode ser transportado até a membrana basolateral da célula onde a ferroportina o ligará à transferrina (transportador de ferro no plasma). Através do ciclo da transferrina, os eritroblastos recebem o ferro para a formação dos eritrócitos. Na mitocôndria ocorre a formação do grupo heme que compõe a hemoglobina. O restante do mineral é armazenado como ferritina e hemossiderina<sup>6</sup>.

A degradação de hemácias senescentes resulta na disponibilização de 25 a 30 mg de ferro/dia, uma quantidade que pode suprir a necessidade de ferro para a eritropoiese. Os macrófagos do baço, da medula óssea e as células de Küpffer, são responsáveis pela eliminação das hemácias senescentes. Neste processo, os aminoácidos da cadeia globínica da hemoglobina são utilizados na síntese de novas proteínas. O ferro pode ser estocado no próprio macrófago na forma de ferritina ou transferido pela ferroportina e agregado à transferrina que o transporta até os locais onde ocorre a hemoglobinizacão de novos eritrócitos (predominantemente na medula óssea)<sup>8</sup>.

O artigo A3 relata a função da hepcidina no metabolismo do ferro, concluindo que a hepcidina é responsável pelo ajuste final da homeostase do ferro e que, na sua ausência, inexistente um mecanismo regulador efetivo para diminuir a absorção de ferro<sup>9</sup>.

A hepcidina é um hormônio peptídico circulante que regula o uso, o estoque e a absorção de ferro pelo organismo, atuando como mediador no ciclo entero-hepático do ferro<sup>8,10,11</sup>, regulando a função da ferroportina e inibindo a exportação de ferro. Maiores concentrações de hepcidina no plasma resultam em maior retenção de ferro absorvido no enterócito sob a forma de ferritina<sup>6</sup>.

Normalmente o ferro é eliminado por meio de secreções, descamação das células intestinais e epidérmicas e menstruação. O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro absorvido ou reciclado pelos macrófagos. A ferroportina é o receptor da hepcidina e a interação hepcidina-ferroportina controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. O complexo hepcidina-ferroportina se agrega à membrana basolateral dos macrófagos onde a ferroportina é degradada, bloqueando a liberação do ferro dessas células levando ao acúmulo de ferro nos macrófagos<sup>8</sup>.

Os artigos A11 e A13 mencionam que a hemocromatose pode ocorrer no organismo sob duas formas: hemocromatose hereditária ou primária (HH) e adquirida ou secundária<sup>6,3</sup>.

A HH é causada por alterações em genes de proteínas relacionadas à homeostase do ferro no organismo<sup>6</sup>, sendo C282Y e H63D as mutações mais frequentes<sup>3</sup>.

A forma adquirida está relacionada com doenças pré-existentes, congênitas ou adquiridas, que requerem múltiplas transfusões sanguíneas e a fatores ambientais como o consumo excessivo de bebida alcoólica<sup>3,6</sup>.

Os artigos A14 e A15 destacam que os principais fatores capazes de contribuir com uma progressão mais rápida da doença, são: sexo masculino, excesso de álcool, infecção pelo vírus B ou C da hepatite, anemias hemolíticas crônica (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária), excesso de vitamina C e medicamentos com ferro, aparecimento da porfiria cutânea tardia e mutação concomitante de outro gene envolvido no metabolismo do ferro<sup>12,13</sup>.

Anemia hemolítica hereditária, hepatite C e consumo excessivo de álcool, são fatores que aumentam o risco de sobrecarga de ferro, porque acentuam a expressão fenotípica da mutação do gene HFE<sup>1</sup>.

O artigo A4 relata que a gravidade da sobrecarga de ferro é significativamente maior em homens que nas mulheres com hemocromatose, demonstrando também que existem relações significativas entre idade, sexo e haplótipos HLA que influenciam a saturação de transferrina, a concentração de ferritina, e a quantidade de flebotomias necessárias à indução da depleção de ferro<sup>14</sup>.

A maior ocorrência de sobrecarga de ferro em homens homocigotos C282Y é atribuída à inexistência de perda de sangue pela menstruação em comparação com as mulheres, cuja acumulação de ferro é, portanto, mais lenta<sup>12</sup>.

## Caracterização da Hemocromatose Hereditária (HH)

Os artigos A11 e A5 citam a HH como uma doença autossômica recessiva na qual estão incluídas alterações em genes de proteínas relacionadas à homeostase do ferro no organismo. A doença é caracterizada pelo aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro e seu progressivo armazenamento, resultando em danos orgânicos. A maioria dos casos de HH é decorrente de mutações do gene HFE C282Y e H63D. Uma terceira mutação no gene HFE, a S65C, tem sido associada à ocorrência de uma forma branda de hemocromatose<sup>6,15</sup>.

Normalmente, absorve-se 10% do ferro presente na dieta, entretanto indivíduos com HH absorvem cerca de 20%. O acúmulo excessivo de ferro ocasiona lesões em vários órgãos, principalmente fígado, pâncreas, coração, articulações, pele e glândula pituitária, decorrentes de lesão celular, tecidual e fibrose que culminam em insuficiência funcional<sup>16, 13</sup>.

Os sinais clínicos mais frequentes para o diagnóstico da HH são: hepatomegalia (de 50% a 90%), hiperpigmentação da pele (de 30% a 80%), hipogonadismo (de 20% a 50%), artropatia, esplenomegalia, diabetes *mellitus*, cirrose hepática, miocardiopatia e/ou arritmia<sup>13</sup>.

O gene HFE é constituído por sete éxons e está localizado no cromossomo 6p21<sup>3</sup>. O produto deste gene é uma proteína com 348 aminoácidos. Várias mutações foram descritas no gene HFE (V53M, V59M, H63H, Q127H, Q283P, P168X, E168Q, E168X e W169X), porém as três mais pesquisadas são: C282Y, H63D e S65C<sup>6</sup>.

Com relação a HH, as mutações C282Y e a H63D são as mais frequentes. Há contradição nos estudos analisados quanto ao percentual de frequência dessas mutações. Para Bourscheit et al. (2013), 83% dos casos são homocigotos para a C282Y e 4% são heterocigotos (C282Y/H63D)<sup>3</sup>. Já para Cançado et al (2006), os indivíduos homocigotos para a mutação H63D (H63D/H63D) representam cerca de 5% dos casos de HH, enquanto os heterocigotos C282Y/H63D representam 15%<sup>17</sup>.

Dos casos de HH, 60% a 90% estão relacionados à mutação na posição 282, onde a cisteína é substituída por tirosina (C282Y). Uma segunda mutação foi encontrada na posição 63, onde a histidina é substituída por aspartato (H63D). Uma terceira mutação (S65C), resulta na substituição de cisteína por serina na posição do aminoácido 65 tem uma frequência heterocigótica estimada em 4%<sup>17</sup>.

Cançado et al. (2007) observaram que em pacientes com genótipo C282Y/C282Y a frequência de HLA A\*03 foi de 70%, enquanto a frequência para o subgrupo C282Y não homocigótico foi de 20-30%. Uma frequência observada na população em geral. Portanto, o HLA A\*03 está claramente associado com os genótipos C282Y/C282Y e C282Y/H63D<sup>1</sup>.

O artigo A11 aborda cinco tipos de HH, classificados conforme a alteração genética encontrada, sendo os casos divididos em tipos 1, 2A, 2B, 3 e 4, quando a sobrecarga de ferro estiver associada aos genes HFE, HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1, respectivamente<sup>6</sup>.

Nos pacientes com HH (tipos 1, 2 e 3), há redução da síntese de hepcidina, ocasionando aumento da absorção intestinal de ferro e sua liberação dos macrófagos, levando ao um acúmulo progressivo e patológico no organismo<sup>13</sup>.

A constatação de sobrecarga de ferro em indivíduos sem mutação do gene HFE é pouco frequente. Nesse caso, se o paciente tiver menos de 30 anos, é possível que haja uma mutação no gene da hemojuvelina (HH tipo 2A) ou da hepcidina (HH tipo 2B). Se o paciente tiver mais de 30 anos, é provável que exista mutação do receptor da transferrina (HH tipo 3) ou no gene da ferroportina (HH tipo 4)<sup>6, 13</sup>.

O artigo A2 apresenta a prevalência da mutação S65C em brasileiros com suspeita clínica de HH. O estudo concluiu que a prevalência da mutação S65C na população brasileira é estimada em 1 a cada 15.625 indivíduos<sup>18</sup>.

Estudo realizado por Cançado et al. (2007) concluíram que a frequência da mutação do gene HFE nos portadores de sobrecarga de ferro foi de 76,0%, sendo 15 (30,0%) com genótipo C282Y/C282Y; sete (14,0%) C282Y/H63D, um (2,0%) H63D/H63D; sete (14,0%) C282Y/WT; oito (16,0%) H63D/WT. Não foi observado nenhum indivíduo portador da mutação S65C do gene HFE<sup>1</sup>.

O artigo A8 aponta que, considerando a elevada frequência da HH e sua morbidade nos mais afetados, a identificação de genes modificadores que determinam a intensidade da sobrecarga de ferro em portadores de HH pode ter grande significado prático no aconselhamento genético, no prognóstico e na orientação terapêutica<sup>19</sup>.

Indivíduos com HH têm sobrevida menor em comparação com a população geral do mesmo sexo. Entretanto, pacientes submetidos a uma eficiente depleção do ferro, antes da ocorrência de cirrose hepática, podem ter sobrevida semelhante à da população geral. As principais causas de morte nos doentes com HH não tratados são: insuficiência cardíaca e/ou arritmia, insuficiência hepatocelular, carcinoma hepático, cirrose e diabetes<sup>13</sup>.

A imediata instituição do tratamento pode prevenir o surgimento de complicações orgânicas graves e reverter possíveis lesões orgânicas funcionais já estabelecidas, proporcionando melhor qualidade de vida e maior sobrevida ao portador, o que demonstra a importância de estudos populacionais com o objetivo de identificar portadores de HH o mais precocemente possível<sup>1</sup>.

Os sinais clínicos mais frequentes para o diagnóstico da HH são: hepatomegalia (de 50% a 90%), hiperpigmentação da pele (de 30% a 80%), hipogonadismo (de 20% a 50%), artropatia, esplenomegalia, diabetes *mellitus*, cirrose hepática, miocardiopatia e/ou arritmia<sup>13</sup>.

O tratamento do paciente com HH é realizado com a remoção do excesso de ferro do organismo por meio de flebotomias ou sangrias terapêuticas, que podem ser realizadas semanalmente com retirada de 500 mL de sangue (correspondente a 250 mg de ferro). Quando os níveis de ferritina sérica atingem <50 ng/mL, as flebotomias poderão ser feitas a cada três ou quatro meses, para manter os níveis de ferritina estáveis. Trata-se de um procedimento seguro, econômico e eficaz<sup>3, 13</sup>.

A identificação das proteínas envolvidas com a homeostase do ferro tem auxiliado o entendimento dos diversos distúrbios relacionados seu acúmulo no organismo. Estudos esclarecedores das atividades dessas proteínas e das suas interações poderão representar novas perspectivas em termos diagnósticos e terapêuticos<sup>8</sup>.

O artigo A12 refere-se às características da hemocromatose neonatal. Uma patologia rara, representada por insuficiência hepática, iniciando-se na fase neonatal intrauterina. É a causa mais frequentemente de insuficiência hepática em neonatos. Pode desenvolver-se devido à administração fetoplacentária excessiva de ferro, a uma hepatopatia perinatal, ser hereditária ou consequência de uma doença autoimune gestacional. É uma síndrome que se confunde com outras entidades patológicas, tais como transmissão materna e alta recorrência da mesma progênie. A morte ocorre nos primeiros dias ou semanas de vida, devido à falência múltipla de órgãos<sup>20</sup>.

O diagnóstico surge quando há grave comprometimento da função de síntese hepática acompanhada por níveis elevados de ferritina sérica, sendo confirmado pela demonstração do aumento de estoques de ferro hepático e siderose extra-hepática mostrados por autópsia, ou in vivo através de biópsia das glândulas salivares e ressonância magnética. O tratamento mais comum é o transplante de fígado nos primeiros três meses de vida<sup>20</sup>.

### Caracterização da Hemocromatose Adquirida

Os artigos A11 e A13 mencionam que a sobrecarga de ferro adquirida pode ser consequente à doenças congênitas ou adquiridas que cursam com anemia hemolítica ou eritropoese ineficaz, cujo tratamento requer múltiplas transfusões sanguíneas, como é o caso da talassemia alfa e beta maior, da anemia falciforme e da síndrome mielodisplásica, e, ainda, das doenças hematológicas (anemia sideroblástica, anemia de Fanconi) e das doenças hepáticas (hepatite C, esteatose hepática não-alcoólica, uso abusivo de bebidas alcoólicas). A ingestão excessiva de ferro, alcoolismo, e doença hepática crônica também estão associadas à presença de hemocromatose<sup>6,3</sup>.

As causas da sobrecarga de ferro adquirida resultam em interferência nas vias regulatórias de ferro ou diretamente no aumento de seu estoque no organismo. Considerando o caso das transfusões frequentes, verifica-se que uma unidade de concentrado de hemácias contem aproximadamente 200 a 250 mg de ferro e isto pode acarretar numa sobrecarga de ferro<sup>21</sup>.

### Associação da hemocromatose com outras doenças

O artigo A7 pontua que elevados índices de metabolismo do ferro, bem como enzimas hepáticas anormais têm sido relatados em pacientes diabéticos tipo 2. Este estudo abordou as características clínicas e biológicas de diabéticos tipo 2 com sobrepeso ou obesos, com e sem heterozigose para mutação no gene HFE (C282Y e H63D), constatado que esses indivíduos, em particular aqueles do sexo feminino com mutação C282Y monoalélica, aumentaram ligeiramente os parâmetros de ferro, apresentando pressão arterial sistólica e colesterol-HDL menores que indivíduos com gene C282Y<sup>22</sup>.

O diabetes mellitus é mais comum em portadores de HH que na população em geral<sup>3</sup>. O diabetes tipo 2 pode ser uma das muitas manifestações devido a hipofunção das células pancreáticas ocasionada pelo excesso de ferro tecidual. Entretanto, são necessários mais estudos em busca de confirmações para as fortes evidências sobre a prevalência de diabetes em pacientes com HH comparando-se com populações controle<sup>23</sup>.

O artigo A9 mostra que nos indivíduos do sexo masculino com hepatite viral crônica, mutações do gene HFE e o consumo excessivo de álcool são os principais determinantes da sobrecarga de ferro hepático. O estudo sugere que a sobrecarga de ferro pode desenvolver-se independentemente da presença de mutações do gene HFE, visto que em sujeitos com hepatite viral crônica, o ferro se acumula no fígado devido a um processo complexo de interação entre fatores genéticos e adquiridos, como abuso de álcool, e outros provavelmente relacionados à infecção viral crônica<sup>24</sup>.

O artigo A6 relaciona o número de casos de carcinoma hepatocelular em um grupo de homens brancos com a homozigose para C282Y. O estudo conclui que aproximadamente 53 de 1000 homens brancos homozigotos C282Y poderão, na ausência de tratamento, desenvolver câncer hepatocelular atribuível à sobrecarga de ferro<sup>25</sup>.

As maiores complicações da HH são a cirrose e o carcinoma hepatocelular. O carcinoma primário do fígado é responsável por 45% das mortes em doentes com HH. O risco para o desenvolvimento de neoplasia primária do fígado em doentes com HH e cirrose é 200 vezes superior ao da população em geral<sup>26</sup>.

Os portadores de HH apresentam risco aumentado de cirrose e, conseqüentemente de carcinoma hepatocelular. Estudos epidemiológicos sugerem que, após a instalação de cirrose, o risco de carcinoma hepático pode ser maior em doentes com HH que em doentes com cirrose decorrente de outra etiologia<sup>27</sup>.

O artigo A16 relaciona a coexistência de hepatite C, consumo excessivo de bebida alcoólica ou anemia hemolítica hereditária com o aumento dos estoques de ferro, constituindo-se em fator de risco adicional nas pessoas com mutação do gene HFE<sup>1</sup>.

Em pessoas com HH, também se observou maior expressão do gene do colágeno o que aumenta a produção de proteína no interior dos lipócitos hepáticos, que, progressivamente, culmina em fibrose. A coexistência de fatores como o consumo excessivo de álcool e a hepatopatia crônica pelo vírus C agrava e acelera ainda mais este processo<sup>13</sup>.

## Relação da hemocromatose com etnias

O artigo A10 estabelece a prevalência da hemocromatose na população branca dos Estados Unidos, constatando que a doença é comum nesta população<sup>4</sup>. A HH, uma das afecções genéticas mais comuns em caucasoides, na forma heterozigota acomete, 1/10 indivíduos de origem céltica ou descendentes de europeus<sup>16, 23</sup>.

Estudo envolvendo populações dos Estados Unidos, Austrália e Europa concluiu que a frequência para a mutação C282Y varia entre 0,2% e 0,7% para homozigotos e entre 7% e 14% para heterozigotos. A mutação H63D do gene HFE é duas a três vezes mais frequente que a C282Y, com uma prevalência que varia entre 15% e 40% para heterozigotos e 2,5% e 3,6% para homozigotos. A frequência do genótipo C282Y/H63D é aproximadamente 2%<sup>13</sup>.

A frequência da mutação C282Y do gene HFE, é três a oito vezes menor em brasileiros quando relacionados com caucasoides do norte da Europa. Essa diferença deve-se, provavelmente, a diversidade étnica dos brasileiros. Já a frequência alélica da mutação H63D é semelhante entre as duas populações<sup>13</sup>.

O artigo A1 refere-se a um estudo multicêntrico realizado com aproximadamente 100 mil participantes de várias etnias submetidos a testes para mutações do gene HFE, dosagem de ferritina sérica e saturação de transferrina. A homozigose para a mutação C282Y no gene HFE foi comum em caucasianos e rara em outros grupos étnicos, havendo grande heterogeneidade de expressão da doença em homozigotos C282Y<sup>28</sup>.

A mutação C282Y do gene HFE é mais frequente em caucasianos do noroeste da Europa, América do Norte, Austrália, Nova Zelândia. Na Europa oriental e meridional, na África do Norte e Oriente Médio, sua frequência é intermediária, e nas populações asiáticas, africanas ou afrodescendentes das Américas Central e do Sul, é raramente encontrada<sup>13</sup>.

## Considerações Finais

A hemocromatose é caracterizada pela sobrecarga orgânica de ferro, sendo mais frequente em caucasoides. Pode ser classificada em hereditária ou primária (HH) e adquirida ou secundária. A HH é uma doença autossômica recessiva, geralmente associada a mutações no gene HFE, sendo C282Y e H63D as mais frequentes. A hemocromatose secundária está associada a doenças congênitas ou adquiridas, onde a anemia hemolítica ou a eritropoese ineficaz requerem múltiplas transfusões sanguíneas. A hemocromatose também está associada à ingestão excessiva de ferro, ao alcoolismo e a doença hepática crônica.

Os órgãos acometidos pelo acúmulo excessivo de ferro são: fígado, coração, pâncreas, articulações e pele. Os principais sinais clínicos são: pigmentação bronzeada da pele, artropatia, diabetes, cirrose, hepatoesplenomegalia, hipogonadismo e perda dos pelos do corpo. Estudos sugerem que o gene HFE esteja envolvido na regulação da expressão da hepcidina.

O tratamento da hemocromatose é realizado com flebotomias semanais voltadas à depleção de ferro no organismo, seguidas por flebotomias de manutenção. Verificou-se, na literatura, que a hemocromatose está associada ao surgimento do diabetes tipo 2, sendo a cirrose e o carcinoma hepatocelular suas maiores complicações. A presença de hepatite C, o consumo excessivo de álcool e anemia hemolítica hereditária aumentam o risco de ocorrência de hemocromatose.

Trabalhos que abordam as mutações do gene HFE mostram sua relação com a HH. Constatou-se também o pequeno número de estudos relacionados com hemocromatose adquirida e com a incidência da doença no Brasil. Evidencia-se a necessidade de pesquisas no Brasil, principalmente nas regiões com predomínio de indivíduos caucasoides, para averiguação



da frequência da doença na população e para alertar os órgãos de saúde na organização de estratégias voltadas ao diagnóstico precoce e a instituição de tratamentos antes do surgimento de complicações mais graves. Nesse contexto, é preciso alertar a população, principalmente a vulnerável, sobre as características da doença e a importância do tratamento precoce.

## Referências

1. Cançado RD, Guglielmi ACO, Vergueiro CSV, Rolim EG, Figueiredo MS, Chiattonne CS. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet] 2007 [citado 2013 Set 26]; 29(4):351-60. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n4/a07v29n4.pdf>
2. Pinho R, Fernandes S, Leite S, Pinto J, Afonso M, Silva AP, et al. Revisão das manifestações da hemocromatose : A propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução. *J Port Gastrenterol.* [Internet] 2008 [citado 2013 Set 26]; 15(4):161-167. Disponível em: <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/ge/v15n4/v15n4a04.pdf>
3. Bourscheit F, Biavatti K, Silveiro SP, Rodrigues TC. Hemocromatose e diabetes melito: relato de caso e revisão da literatura. *Rev. HCPA* [Internet] 2008 [citado 2013 Set 26]; 28(3):194-9. Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/7197/4585>
4. McLaren CE, Gordeuk VR, Loocker AC, Hasselblad V, Edwards CQ, Griffen LM, et al. Prevalence of Heterozygotes for Hemochromatosis in the White Population of the United States. [Internet] 1995 [citado 2013 Ago 15]; 86(5):2021-7. Disponível em: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/86/5/2021.full.pdf+html>
5. Bardin L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70; 2011. 229 p.
6. Santos PCJL, Cançado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet] 2009 [citado 2013 Ago 08]; 31(3):192-202. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000300016&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000300016&lng=en). Epub July 03, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000051>
7. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* [Internet] 2005 [citado 2013 Set 27]; 122(5):789-801. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867405006446#>
8. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet] 2008 [citado 2013 Set 30]; 30(5):390-7. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842008000500012&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500012&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000500012>
9. Lesbordes-Brion JC, Viatte L, Bennoun M, Lou DQ, Ramey G, Houbbron C, et al. Targeted disruption of the hepcidin 1 gene results in severe hemochromatosis. *Blood* [Internet] 2006 [citado 2013 Ago 13]; 108(4):1402-5. Disponível em: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/108/4/1402.full.pdf>
10. Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest.* [Internet] 2007 [citado 2013 Set 26]; 117(7):1755-8. Disponível em: <http://www.jci.org/articles/view/32701/pdf>
11. Lemos AR, Ismael LAS, Boato CCM, Borges MTF, Rondó PHC. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet] 2010 [citado 2013 Set 26]; 56(5):596-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n5/v56n5a24.pdf>
12. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *The New England Journal of Medicine* [Internet] 2008 [citado 2013 Set 30]; 358(3):221-30. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa073286>
13. Cançado RD, Chiattonne CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* [Internet] 2010 [citado 2013 Set 26]; 32(6):469-75. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n6/11.pdf>
14. Barton JC, Wiener HW, Acton RT, Go RCP. HLA haplotype A\*03-B\*07 in hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity: frequency disparity in men and women and lack of association with severity of iron overload. *Blood Cells Mol Dis* [Internet] 2005 [citado 2013 Ago 13]; 34(1):38-47. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979604001792#>
15. Martins R, Picanço I, Fonseca A, Ferreira L, Rodrigues O, Coelho M, et al. The role of HFE mutations on iron metabolism in beta-thalassemia carriers. *J Hum Genet* [Internet] 2004 [citado 2013 Ago 13]; 49(12):651-655. Disponível em: <http://www.nature.com/jhg/journal/v49/n12/pdf/jhg2004104a.pdf>

16. Martins APC, Pospissil MC, Figueroa MC, Rincon P, Werner B, Serapião MJ, et al. Cirrose hepática e hemocromatose neonatal secundária associadas à tirosinemia tipo 1: relato de um caso e diagnóstico diferencial com hemocromatose primária hereditária. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet] 2006 [citado 2013 Set 26]; 42( 2 ): 127-132. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442006000200010&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000200010&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442006000200010>
17. Cançado RD, Guglielmi ACO, Vergueiro CSV, Rolim EG, Figueiredo MS, Chiattoni CS. Analysis of HFE gene mutations and HLA-A alleles in Brazilian patients with iron overload. *Sao Paulo Med. J.* [Internet] 2006 [citado 2013 Set 26]; 124(2):55-60. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v124n2/30288.pdf>
18. Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro MA, Pardini VC, Ferreira ACS. Frequency of the S65C mutation in the hemochromatosis gene in Brazil. *Genetics and Molecular Research* [Internet] 2009 [citado 2013 Ago 13]; 8(3):794-8. Disponível em: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2009/vol8-3/pdf/gmr562.pdf>
19. Sproule TJ, Jazwinska EC, Britton RS, Bacon BR, Fleming RE, Sly WS, et al. Naturally variant autosomal and sex-linked loci determine the severity of iron overload in  $\beta$ 2-microglobulin-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet] 2001 [citado 2013 Ago 15]; 98(9):5170-4. Disponível em: <http://www.pnas.org/content/98/9/5170.full.pdf+html>
20. Gebara E, Fernandez MA, Rojas E, Afazani A, Ciocca M, Bosaleh A, et al. Hemocromatosis neonatal. Una causa de fallo hepático in útero. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr* [Internet] 2008 [citado 2013 Ago 08]; 106(2). Disponível em: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752008000200012&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000200012&lng=es&nrm=iso).
21. Evangelista AS. Caracterização fenotípica e genotipagem HFE em portadores de doença hepática crônica com sobrecarga de ferro [tese]. [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013. [citado 2013 Out 14]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-01082013-134115/>.
22. Lerberghe SV, Hermans MP, Dahan K, Buyschaert M. Clinical expression and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with heterozygous mutations for haemochromatosis. *Diabetes Metab* [Internet] 2002 [citado 2013 Ago 13]; 28(1):33-38. Disponível em: [http://www.em-consulte.com/showarticlefile/80079/pdf\\_36396.pdf](http://www.em-consulte.com/showarticlefile/80079/pdf_36396.pdf)
23. Bonini-Domingos CR. Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* [Internet] 2006 [citado 2013 Set 30]; 28(4): 241-242. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842006000400002&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000400002&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842006000400002>.
24. Piperno A, Vergani A, Malosio I, Parma L, Fossati L, Ricci A, et al. Hepatic Iron Overload in Patients With Chronic Viral Hepatitis: Role of HFE Gene Mutations. *Hepatology* [Internet] 1998 [citado 2013 Ago 15]; 28(4):1105-9. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.510280427/pdf>
25. Clark P, Britton LJ, Powell LW. The diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Clin Biochem Rev* [Internet] 2010 [citado 2013 Set 30]; 31(1): 3-8. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826266/pdf/cbr\\_31\\_1\\_3.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826266/pdf/cbr_31_1_3.pdf)
26. Haddow JE, Palomaki GE, McClain M, Craig W. Hereditary haemochromatosis and hepatocellular carcinoma in males: a strategy for estimating the potential for primary prevention. *J Med Screen* [Internet] 2003 [citado 2013 Ago 13]; 10(1): 11-3. Disponível em: <http://msc.sagepub.com/content/10/1/11.full.pdf+html>
27. Marques M, Cardoso H, Lopes J, Carneiro F, Macedo G. Colangiocarcinoma em doente com hemocromatose hereditária. *GE J Port Gastrenterol* [Internet] 2013 [citado 2013 Ago 08]; 20(1):41-4. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0872817812000331>
28. McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. [Internet] 2009 [citado 2013 Ago 13]; (1):195-206. Disponível em: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2009/1/195.full.pdf>

## **Daiane Wahlbrink**

Endereço para correspondência – Rua: Estrada Geral Novo Paraíso, n° 891,  
Bairro: Novo Paraíso, CEP: 95880-000, Estrela, RS, Brasil.

E-mail: [dwahlbrink@universo.univates.br](mailto:dwahlbrink@universo.univates.br)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5583367528527321>

Claudete Rempel – [crempel@univates.br](mailto:crempel@univates.br)

Claudete Moreschi – [clau\\_moreschi@yahoo.com.br](mailto:clau_moreschi@yahoo.com.br)

João Batista Pozzato Rodrigues – [joaopozzato@hotmail.com](mailto:joaopozzato@hotmail.com)

**Enviado em 28 de maio de 2014.**

**Aceito em 01 de outubro de 2015.**

