

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA RELACIONADA AO GENE HFE

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS HFE GENE RELATED

Karla Julião Villani*, Gladson Curcio Viana**, Giuliano Reder de Carvalho***, Aline Teixeira Guidine#, José Otávio do Amaral Corrêa##, Harleson Lopes de Mesquita###

RESUMO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é a desordem hereditária mais comum em caucasianos. Mais de 90% dos casos de HH resultam da simples substituição do aminoácido Cisteína pela Tirosina no gene HFE. Essa mutação causa uma doença recessiva que resulta no acúmulo tissular de ferro. O mecanismo através do qual o HFE influencia a homeostase do ferro nas células e no corpo permanece obscuro. A doença é subdiagnosticada na população em geral devido à inespecificidade de sua apresentação clínica. O prognóstico envolve a detecção precoce da doença e a terapêutica adequada utilizando a flebotomia em fase oportuna. Essa revisão descreve os conceitos atuais a respeito das manifestações clínicas, fisiopatologia, prognóstico e tratamento da Hemocromatose Hereditária relacionada ao gene HFE.

PALAVRAS-CHAVE

Hemocromatose hereditária. Gene HFE. Sobrecarga de ferro.

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) is the most common inherited disorder in caucasians. Over 90% of the cases of HH result from a single mutation of a Cys to Tyr in the HFE gene. This mutation causes a recessive disease resulting in iron accumulation in selected tissues. The mechanism by which HFE influences iron homeostasis in cells and in the body remains elusive. The disease is underdiagnosed in general population due to inespecific clinical manifestations. Prognosis is related to early diagnostic and correct treatment using phlebotomy. This review describe the current concepts concerning the clinical features, pathophysiology, prognosis and treatment of HFE-related hemochromatosis hereditary.

KEY-WORDS

Hereditary hemochromatosis. HFE gen. Iron overload.

1 INTRODUÇÃO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva que se caracteriza por uma predisposição genética à absorção excessiva de ferro proveniente da dieta. Esta desordem hereditária acarreta em um acúmulo progressivo deste íon nas células parenquimatosas do fígado, pâncreas e coração. No estágio final de evolução, observam-

se danos estruturais e funcionais aos órgãos comprometidos. (ENNS, 2006). A principal mutação, C282Y(Cys282Tyr), presente no gene HFE é responsável pela forma comum da doença (SWINKELS et al., 2006). A Hemocromatose Hereditária é a doença genética mais comum nas populações caucasianas, a prevalência de homozigotos C282Y é de aproximadamente 1:227 e de heterozigotos é de até 1:10 (TAVILL et al., 2006). Nos países de origem caucasóide, como Canadá, Estados Unidos, França e Alemanha, 95% dos pacientes com HH apresentam homozigose para mutação C282Y. Entretanto, a mutação é ausente ou tem frequências alélicas baixas em populações não caucasianas, isto é, africanas, asiáticas e populações aborígenes australianas (ADAMS et al., 2005).

No Brasil, os estudos de prevalência da HH são ainda muito escassos. Devido à grande mistura étnica de negroides, caucasóides e ameríndeos, a frequência da mutação pode sofrer variação se comparada a populações em outros países. Por se tratar de um país geograficamente grande, nota-se a ocorrência de diferentes frequências regionais devido às diferentes etnias que colonizaram cada região. Assim, a região Sul do país, com ascendência caucasóide, deve apresentar diferentes frequências para mutação Cys282Tyr quando comparada à população da região Nordeste, por exemplo, de origem predominantemente negroide (BITTENCOURT et al., 2002).

Correspondence author: Harleson Lopes de Mesquita - Universidade Presidente Antônio Carlos, CAMPUS VI, Juiz de Fora/MG. harlefar@hotmail.com.

* Graduanda em Biomedicina pela Universidade Presidente Antônio Carlos/MG – karlavillani@yahoo.com.br.

** Graduando em Farmácia pela Faculdade de Farmácia do Centro Universitário Barra Mansa – UBM, Barra Mansa/RJ – glacurvi@gmail.com.

*** Farmacêutico Bioquímico, Mestrando em Análises Clínicas, Adjunto da Universidade Presidente Antônio Carlos, CAMPUS VI, Juiz de Fora/MG, Adjunto do Centro Universitário Barra Mansa – UBM, Barra Mansa /RJ – giulianoreder@yahoo.com.br.

Graduada em Medicina, Universidade Presidente Antônio Carlos/MG, aline_guidine@yahoo.com.

Farmacêutico Bioquímico, Doutor em Patologia, Professor Adjunto da Universidade Federal Fluminense, RJ. joacorrea@gmail.com.

Farmacêutico Bioquímico, Mestre em Análises Clínicas, Adjunto da Universidade Presidente Antônio Carlos, CAMPUS VI, Juiz de Fora/MG, Adjunto do Centro Universitário Barra Mansa – UBM, Barra Mansa /RJ – harlefar@hotmail.com.

Received: 03/2010

Accepted: 05/2010

Em estudo de rastreamento populacional em doadores voluntários de sangue, realizado em Juiz de Fora/MG, em 1000 indivíduos pesquisados, foram encontrados 4 com mutações HH-relacionadas, logo, uma frequência de genes alelos de aproximadamente 0,4% (um homocigoto C282Y, um homocigoto H63D e dois heterocigotos para esta última mutação) (BARBOSA et al., 2005).

Apesar de a maioria dos autores considerarem apenas dois tipos de hemocromatose, a saber: a típica, relacionada ao gene HFE e a atípica, não relacionada ao gene HFE, outras formas de classificar a doença são encontradas (Quadro 1).

Devido à alta prevalência da Hemocromatose tipo 1 (HFE), esta revisão restringir-se-á a discutir os tópicos relacionados a essa forma clássica da doença.

TIPOS DE HEMOCROMATOSE	CARACTERÍSTICAS
Hemocromatose HFE (tipo 1)	Forma mais frequente, representando 92% dos casos de hemocromatose. Está relacionada a mutações no gene HFE e corresponde à forma clássica da doença
Hemocromatose juvenil (tipo 2)	Resulta de mutações no gene HJV ou no gene HAMP. Representa 4% dos casos.
Hemocromatose tipo 3	Causada por alterações no gene TFR2 (receptor 2 da transferrina). Responsável por 1% dos casos de HH.
Hemocromatose tipo 4	Resultante de mutação no gene da ferroportina (SLC40A12). Subdividida em duas formas: Subtipo A, caracterizado por uma baixa saturação da transferrina e deposição de ferro nos macrófagos, e o subtipo B, que de forma similar a hemocromatose HFE, apresenta alta saturação da transferrina e depósito de ferro nos hepatócitos. Representa 3% dos casos de HH.

Quadro 1: Nomenclatura e características de doenças hereditárias de sobrecarga de ferro.

Fonte: BACON et al., 2007.

2 BASE GENÉTICA E MOLECULAR

SIMON et al. (1976) demonstraram que o gene da HH estava localizado no braço curto do cromossomo 6, associado ao HLA-A. Passados 20 anos, coube a FEDER et al. (1996), a publicação da descoberta de um gene candidato para hemocromatose. Esse gene,

inicialmente denominado HLA-H (H de hemocromatose), foi redefinido como HFE pelo Comitê de Nomenclatura para Fatores do Sistema HLA da Organização Mundial de Saúde (BODMER, 1997).

De acordo com FEDER et al. (1996), o produto do gene HFE relacionado à HH é uma proteína cuja sequência do DNA é composta por 343 aminoácidos, é homóloga a moléculas de classe I do Complexo Maior de Histocompatibilidade (SIMON et al., 1976). Trata-se de uma proteína integrante de membrana (Figura 1), constituída por três alças extracelulares (α_1 , α_2 e α_3) e uma cadeia β , que consiste da β_2 -microglobulina (uma globulina plasmática). A cadeia α é uma cadeia transmembrana, enquanto que a β_2 -microglobulina situa-se na superfície celular (BACON et al., 2007).

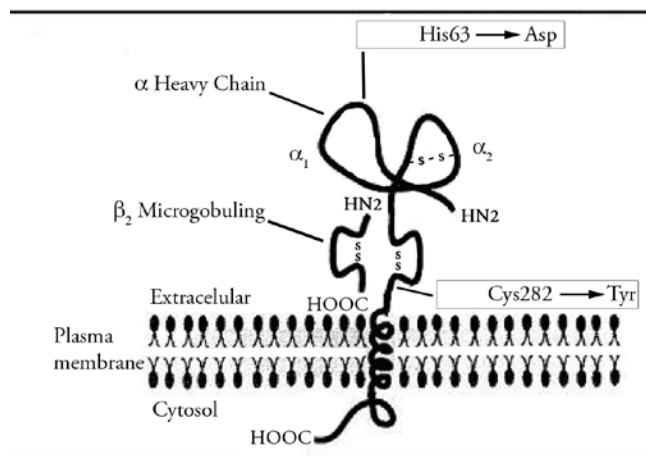


Figura 1: Proteína HFE e sua interação com β_2 -microglobulina. Fonte: BACON et al., 2007

O mecanismo da perda de função do HFE é uma mutação simples (Cys282Tyr) no aminoácido 282 (nucleotídeo 845 G→A) que resulta na substituição do aminoácido cisteína pela tirosina (FEDER et al., 1996; JOUANOLLE et al., 1996). Uma segunda mutação H63D (Hys63Asp), resultante da substituição do aminoácido histidina pelo ácido aspártico no aminoácido 63 (nucleotídeo 187 C→G), exerce papel menos significativo e ainda pouco definido sobre a expressão fenotípica da HH (FEDER et al., 1996; JOUANOLLE et al., 1996).

3 METABOLISMO DO FERRO

De acordo com BRICKS (1994), praticamente todo o ferro do organismo está dentro das células, ligado à hemoglobina (70%), mioglobina (4%) e enzimas contendo ferro (<1%) ou na forma de estoque, como ferritina e hemossiderina (25%). Uma pequena fração do ferro total pode ser encontrada no plasma (0,1%), onde se encontra ligada a uma lipoproteína – a transferrina (BRICKS, 1994).

O conteúdo de ferro proveniente da dieta ocidental normal é cerca de 10 a 20 mg/dia, dos quais 1 a 2 mg são absorvidos pela mucosa do intestino delgado, predominantemente no duodeno (figura 2). Não existe mecanismo fisiológico de excreção de ferro (CALADO et al.,

2004) e o organismo o conserva com grande eficiência. Cerca de 1 mg de ferro (menos de 1 milésimo do total do organismo) é perdido diariamente, o que é rapidamente repostado pela dieta em condições normais. A grande maioria do ferro é perdida via fecal (descamação das células epiteliais do trato gastrointestinal); podem também ocorrer perdas via descamação da pele, secreções corpóreas e pela urina (quantidades desprezíveis). Em mulheres, a lactação e a menstruação são outras formas fisiológicas de perda de ferro (BACON et al., 2007).

Nos pacientes com HH, o acúmulo de 500 a 1000 mg de ferro ao ano, durante a vida adulta, é resultado do aumento na absorção intestinal para 3 a 4 mg/dia (CALADO et al., 2004).

4 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da absorção e do acúmulo do íon ferro, em condições patológicas, ainda sustenta-se sobre diversas controvérsias. Trata-se de um campo aberto a estudos, sendo que a busca por evidências que visam fundamentar e explicar os mecanismos fisiopatológicos são proporcionais ao grande interesse em limitar os efeitos deletérios desta deficiência bioquímico-metabólica de cunho genético (ADAMS, 2006). No indivíduo normal, a absorção intestinal de ferro aumenta apenas quando há deficiência do metal. Na HH, entretanto, aumenta a absorção de ferro mesmo quando o armazenamento de ferro total está elevado. Distúrbios nesse processo mostram-se responsáveis pela excessiva deposição corpórea do metal em pacientes com HH, ocorrendo especialmente em células parenquimatosas do fígado, pâncreas, articulações, pele e glândula pituitária (SILVA et al., 2006). Como consequência, há lesão tecidual e comprometimento funcional do fígado, pâncreas, articulações, pele e glândula pituitária, (SILVA et al., 2006). Pacientes com tal quadro cursarão com miocardiopatia, fibrose hepática, cirrose e até carcinoma hepatocelular (ADAMS, 2004).

Em todo este processo, encontram-se envolvidas duas proteínas reguladoras do metabolismo intracelular do ferro, a saber: um receptor de transferrina, que é responsável pelo transporte do metal através do mecanismo de endocitose, e a ferritina, responsável pelo armazenamento intracelular do ferro. As concentrações de ambas as proteínas são reguladas por seus respectivos mRNA (SILVA et al., 2006).

De forma resumida, pode-se dizer que na HH existem defeitos genéticos tanto na captação (receptor de transferrina) quanto no transporte e armazenamento (ferritina) do ferro. Portanto, quando ocorre sobrecarga do metal no organismo, o complexo ferro-ferritina deposita-se nas células parenquimatosas de diversos tecidos. Ainda, pacientes com HH expressam maior número de receptores de transferrina, facilitadores da penetração intracelular de maior quantidade de moléculas férricas.

Para CALADO et al. (2004), a proteína HFE participa da regulação da afinidade do receptor de transferrina, que é a proteína que transporta o ferro e está presente em vários tipos celulares. Uma vez sintetizada, a proteína forma um complexo com a $\mu 2$ -microglobina e é assim transportada para a superfície da célula, onde se fixa em proximidade com o receptor de transferrina. O seu papel é o de regular a afinidade do receptor de transferrina, controlando, desse modo, a quantidade de ferro que é captado por cada célula.

Estudos recentes descrevem novas proteínas reguladoras e promotoras da ligação do ferro no intestino. A descoberta mais recente envolve o hormônio peptídico Hecpudin, que parece ter papel fundamental na homeostase do ferro (DOMENICO et al., 2007; ENNS, 2006). Produzido pelos hepatócitos, estimulado pela concentração de ferro da dieta, o hormônio em questão funciona como um regulador negativo da entrada do metal no plasma. O hepcidin age ligando-se à ferroportina, um transportador transmembrana de ferro presente nas células do intestino delgado (duodeno), em macrófagos e em determinadas células placentárias. A ligação com o hepcidin resulta em sua internalização e degradação (DOMENICO et al., 2007). A perda desta proteína da superfície da célula diminui a entrada de ferro no plasma. De acordo com DOMENICO et al. (2007), um aumento na expressão de hepcidin pode resultar em anemia, enquanto sua menor expressão é o fator causal da maioria das doenças primárias de sobrecarga de ferro.

Uma mutação no gene HFE parece resultar em uma menor expressão do hepcidin, conseqüentemente, não ocorrerá degradação da ferroportina e resultará em uma maior absorção de ferro (DOMENICO et al., 2007).

Um estudo americano em ratos submetidos a uma dieta rica em ferro revelou uma menor expressão de hepcidin, resultando, assim, em uma maior absorção de ferro e desenvolvimento de Hemocromatose Hereditária (ENNS, 2006).

4.1 ASPECTOS CLÍNICOS

Apesar da elevada prevalência, é baixa a frequência de diagnósticos de hemocromatose hereditária. Essa falta de adequado reconhecimento pode ser atribuída à confusão dos sintomas com aqueles próprios de outras doenças, tais como cirrose hepática, insuficiência cardíaca, artrite e diabetes (TAVILL et al., 2006), também à incompleta expressão fenotípica em algumas pessoas afetadas. As mutações associadas à HH não são completamente penetrantes e é possível encontrar indivíduos homocigotos com acúmulo leve de ferro e que nunca apresentarão os sintomas (CALADO et al., 2004).

Conseqüente ao fato de o balanço positivo de ferro ser limitado a alguns miligramas por dia (cerca de 1 a 2 mg), um acúmulo de 20 a 40 g do íon necessita de muitos anos (ADAMS et al., 2000). Dessa forma,

a maioria dos pacientes portadores de HH tem entre 40 a 60 anos de idade quando têm início os sintomas. Para ALEXANDER et al. (2005), o estágio sintomático da doença é encontrado mais frequentemente no sexo masculino do que no sexo feminino, ocorrendo em idade mais precoce nos homens. Este achado decorre das perdas fisiológicas observadas no sexo feminino, como na menstruação, gestação e lactação (ALEXANDER et al., 2005).

De acordo com BRISSOT et al. (1998), o diagnóstico de hemocromatose deve ser considerado em homens ou mulheres, em qualquer fase da idade adulta, quando apresentarem astenia crônica e/ou artralgia e/ou aumento de aminotransferases sem causa aparente (inferior a três vezes o limite superior da normalidade) (BRISSO et al., 1998); é a regra dos “três Ases”. Uma vez identificado o paciente com suspeita clínica da doença, é necessário investigar os principais parâmetros do metabolismo do ferro, que são o índice da saturação da transferrina e a ferritina sérica (BRISSOT et al., 1998). As queixas gerais mais comuns são inespecíficas e compreendem dor abdominal, fraqueza, letargia, ganho de peso, diminuição da libido e alterações do sono (ADAMS, 2006).

Entre as manifestações cutâneas pode haver hiperpigmentação da pele (acompanha a diabetes bronzeada, um tipo de diabetes associada à HH). A pigmentação é comumente generalizada, porém, é mais proeminente na face, pescoço, faces extensoras do antebraço, dorso das mãos, nas pernas, região genital e em cicatrizes antigas (ADAMS, 2004). No sistema cardiovascular podem ser detectadas arritmias e cardiomiopatia (ADAMS, 2004; BACON et al., 2007; SILVA et al., 2006). No sistema endócrino, diabetes mellitus (tanto a resistência à insulina, quanto a diminuição da produção de insulina são encontrados), hipogonadismo hipogonadotrófico (perda de libido, atrofia muscular e amenorreia) (ADAMS, 2004).

Hepatomegalia e esplenomegalia são comuns, e na instalação de hepatopatia crônica manifesta-se hipertensão portal, insuficiência hepática, icterícia e ascite. Há risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (ADAMS, 2004).

Um sintoma precoce da doença pode ser a artropatia, descrita por POWELL (1999), em 20 a 70% dos pacientes com HH sintomática, a qual pode ser uma forma de apresentação da doença” (POWELL, 1999). Deve-se suspeitar de HH nos casos de sintomas/sinais antes de 40 anos de idade. Clinicamente, observa-se deformidade, limitação de movimento, dor frequente, enrijecimento e edema das articulações comprometidas. É improvável a melhora dos sintomas e da doença articular com as flebotomias (TAVILL, 2001).

Há, ainda, relatos na literatura de uma maior predisposição a infecções por *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes* e *Pasteurella pseudotuberculosis* (ADAMS, 2004; BACON et al., 2007). Verificou-se uma alteração na proporção de

células CD4/CD8 em pacientes com HH, sugerindo alterações na resposta imunológica destes pacientes (DEUGNIER et al., 1998).

5 DIAGNÓSTICO

Um grande número de algoritmos diagnósticos baseados em testes laboratoriais foi proposto para o diagnóstico da HH (Figura 3). Estes devem servir como diretrizes para o clínico e não devem substituir o raciocínio clínico baseado na história e exame físico do paciente. A maioria das causas secundárias de sobrecarga de ferro pode ser identificada por uma história clínica minuciosa e exames laboratoriais apropriados (ADAMS, 2006).

Muitas vezes chega-se ao diagnóstico da doença pela detecção causal de alterações na cinética do ferro em indivíduos totalmente assintomáticos, como demonstrado em relato de caso ocorrido em Juiz de Fora/MG: Mulher de 44 anos, portadora de HH assintomática, teve seu diagnóstico feito a partir do achado fortuito de elevação do índice de saturação de transferrina (IST) e ferritina sérica, o que permitiu a possibilidade de uma terapêutica efetiva, alterando completamente a evolução natural da doença (SOUZA et al., 2001).

5.1 MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO DA SOBRECARGA CORPÓREA DE FERRO

5.1.1 Dosagem do ferro sérico (Fe)

De acordo com BACON et al. (2007), o nível normal do íon ferro é aproximadamente 20 $\mu\text{mol/L}$, sendo discretamente elevado no sexo masculino (BACON et al., 2007). Em condições de sobrecarga de ferro esta concentração é maior que 30 $\mu\text{mol/L}$ (ou 170g/100ml). Entretanto, é importante ressaltar que a interpretação da medida do nível sérico do ferro é delicada. Tecnicamente, existem variações intra e interlaboratoriais e, fisiologicamente, há assinaladas variações diárias e circadianas, além de elevação pós-prandial (ratificando a necessidade de jejum para a dosagem).

Várias situações patológicas interferem nos níveis séricos do ferro, independente do grau de sobrecarga tissular (BACON et al., 2007). Dessa forma, podemos afirmar que o teste apresenta baixa sensibilidade e especificidade e o interesse na sua quantificação baseia-se na determinação do índice de saturação da transferrina (BRISSOT et al., 2006).

5.1.2 Determinação do Índice de Saturação de Transferrina (IST)

O IST, que consiste no quociente entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro multiplicado por 100 é o teste bioquímico mais sensível na detecção da sobrecarga de ferro (BACON et al., 2007; BRISSOT et al., 2006). O IST elevado é a

anormalidade fenotípica mais precoce na HH. Segundo ADAMS (2006), o teste apresenta uma sensibilidade > 90% para HH (2006); o autor relata ainda que o IST encontra-se, frequentemente, elevado em adultos jovens com HH antes do desenvolvimento da sobrecarga de ferro e aumento da ferritina. Tem sido proposto o ponto de corte do IST de 45% para triagem de HH (ALEXANDER et al., 2005; BRISSOT et al., 2006); já para ADAMS (2006), o ponto de corte seria diferenciando de acordo com o sexo, ou seja, >45% para mulheres e >50% para homens.

5.1.3 Ferritina sérica (FS)

Valores normais variam entre 10-300 $\mu\text{g/L}$ e não apresentam variação circadiana significativa (BACON et al., 2007), trata-se de uma proteína de fase aguda (ADAMS, 2006; ALEXANDER et al., 2005; BRISSOT et al., 2006). Os limites superiores de normalidade são diferenciados em relação ao sexo masculino e feminino, 300 $\mu\text{g/L}$ e 200 $\mu\text{g/L}$, respectivamente (ALEXANDER et al., 2005; BACON et al., 2007; BRISSOT et al., 2006).

Tais dados refletem o grau de sobrecarga de ferro com relativa sensibilidade, e entretanto, por se tratar de uma proteína de fase aguda, perde em especificidade por se elevar em diversas condições, como processos inflamatórios, doenças hereditárias, alcoolismo e anemias. Pode apresentar valores normais em indivíduos com HH diagnosticada em fase precoce, principalmente no sexo feminino (BACON et al., 2007). Portanto, uma FS normal não deve excluir o diagnóstico de HH, estando o seu papel relacionado à avaliação da sobrecarga corporal de ferro (grau de expressão fenotípica e prognóstico) e não ao diagnóstico da doença.

Em resumo, de acordo com BACON et al. (2007), o IST é o melhor marcador sérico para o diagnóstico da presença de HH. Um IST normal pode, em prática, excluir a HH. A ferritina sérica reflete o grau de sobrecarga de ferro e pode, entretanto, estar normal nos casos de HH com acúmulo leve a moderado de ferro (BACON, 2007).

5.1.4 Capacidade Latente de Ligação de Ferro (CLLF)

Alguns estudos colocam a CLLF como um método alternativo acurado e de menor custo para aplicação, principalmente, em estratégias de triagem para HH (ADAMS, 2006; TAVIL et al., 2006). Tal colocação é corroborada pelo fato de se tratar de um método direto e automatizado, com o objetivo de determinação de um parâmetro considerado fiel na pré-seleção de pacientes na abordagem propedêutica para HH (TAVIL et al., 2006). O IST é um método indireto que necessita das dosagens de ferro e CTLF (BACON et al., 2007).

5.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA CONFIRMAÇÃO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

5.2.1 Biópsia Hepática (Propedêutica clássica)

Tradicionalmente, o método diagnóstico padrão-ouro para a confirmação da doença é a quantificação do ferro hepático e a avaliação da distribuição do íon no parênquima hepático, observados à histologia hepática (LIBERATI et al., 2000).

O Consenso internacional, organizado pela European Association for the Study of the Liver, reconhece que a emergência dos testes bioquímicos e genéticos permite que a realização da biópsia hepática possa ser facultativa em determinados pacientes. Entretanto, em casos de dúvida sobre a etiologia da sobrecarga hepática de ferro, a avaliação histológica faz-se necessária (LIBERATI et al., 2000). Segundo BACON et al. (2007), a biópsia hepática adquire papel fundamental para o prognóstico da doença, pois proporciona a quantificação do grau de lesão hepática (presença e grau de fibrose) e também, a observação de focos de ferro livre que são indicadores de possível subsequente desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (BACON et al., 2007).

5.2.2 Teste genético (Proposta propedêutica atual)

A genotipagem para mutações é um teste útil no diagnóstico de HH na prática clínica, com sensibilidade de cerca de 90% e especificidade de 100% (ADAMS, 2006). Atualmente, há três tipos de anormalidades moleculares identificadas e associadas com a HH. Segundo ADAMS (2006), essas anormalidades correspondem aos padrões de mutações homocigotos C282Y/C282Y (95% dos indivíduos), heterocigotos C282Y/H63D (4% dos indivíduos) e homocigotos H63D/H63D (1% dos casos). As mutações no HFE podem ser detectadas através da análise de Polimorfismos de Fragmentos de Restrição, utilizando a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR-RFLP) (BITTENCOURT et al., 2002).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma técnica que permite a amplificação de regiões específicas do DNA. Consiste em três fases: a) Desnaturação, onde por aquecimento a dupla fita é aberta; b) Anelamento, onde os oligonucleotídeos iniciadores (primers) se helicoidizam a uma sequência alvo de DNA. Juntos, os primers são flanqueadores da sequência alvo; c) Extensão da cadeia de DNA, que ocorre sob ação da Taq polimerase (enzima extraída de uma bactéria termofílica, a *Thermus aquaticus*). Ao fim da reação pode-se detectar o produto de PCR amplificado através de Eletroforese (GRIFFITHS et al., 2006).

A técnica de Polimorfismos no Comprimento de Fragmentos de Restrição (RFLP) é baseada na utilização de enzimas específicas;

estas reconhecem seqüências específicas de nucleotídeos, cortando a fita dupla em locais denominados sítios de restrição (GRIFFITHS et al., 2006). Para a mutação C282Y, por exemplo, podem ser utilizadas enzimas como a SnaI e BclI, que são encubadas com o produto de PCR a uma temperatura de 37°C e 50°C, respectivamente, por duas horas (BITTENCOURT et al., 2002). A presença de sítios de restrição é visualizada através de eletroforese (GRIFFITHS et al., 2006).

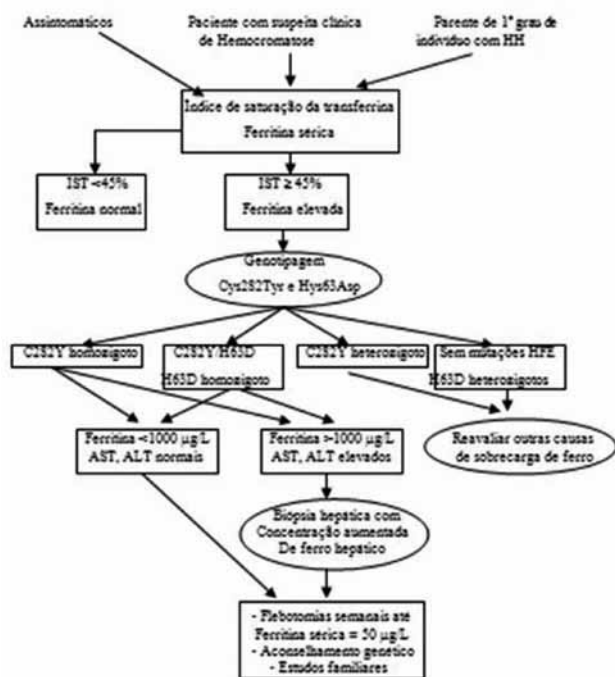


Figura 3: Algoritmo diagnóstico proposto para pacientes com suspeita de HH.

Fonte: Modificado de ADAMS, 2006.

6 TRATAMENTO

A venissecção (flebotomia) persiste como a mais segura, efetiva e econômica modalidade terapêutica para a depleção do excesso de ferro armazenado, com indícios evidentes de melhora de sobrevida em vários estudos (ALEXANDER et al., 2005; SOUZA et al., 2001; TAVILL et al., 2006). A eficácia está relacionada, diretamente, à ausência ou presença de complicações e lesões em órgãos alvo, ou seja, a precocidade do diagnóstico. A terapia é indicada a indivíduos homozigotos (C282Y/C282Y) que apresentem aumento do índice de saturação da transferrina e ferritina sérica (maior que 300 µg/L em homens e maior que 200 µg/L em mulheres), sintomáticos ou não (ADAMS, 2006).

O consenso internacional sobre HH organizado pela European Association for the Study of the Liver indica a adoção de dieta estritamente pobre em ferro; recomenda-se aos pacientes evitar alimentos muito ricos em ferro tais como carne vermelha e fígado (ricas

fontes de ferro), suplementos vitamínicos contendo ferro e vitamina C (aumenta a absorção intestinal de ferro) e bebidas alcoólicas (que podem acelerar o dano hepático) (ALEXANDER et al., 2005).

A maioria dos autores preconiza programa semanal de flebotomias, que pode variar de acordo com a tolerância e necessidade do paciente (ALEXANDER et al., 2005; BRISSOT et al., 2006). A tendência atual é de retirar uma unidade de sangue (cerca de 500 ml), que corresponde a uma perda de aproximadamente 250mg de ferro (ADAMS, 2004). O número total de flebotomias para depletar o acúmulo excessivo de ferro depende, em essencial, da precocidade do diagnóstico e tratamento e do grau de sobrecarga tissular, variando de meses até 2 a 3 anos (TAVILL, 2001). Deve ser realizado controle do nível de hemoglobina antes de cada sangria e da ferritina sérica a cada 1 a 2 g de ferro removidos (4 a 8 sangrias). No início das sangrias pode ocorrer uma redução do nível de hemoglobina, entretanto, estes valores devem se estabilizar após algumas semanas de tratamento em virtude da aceleração da eritropoese (CALADO et al., 2004). O nível de hemoglobina deve girar em torno de 11 g/dL; caso esse valor não seja mantido pode ser necessário suspender as sangrias (ALEXANDER et al., 2005; BRISSOT et al., 2006).

O índice de saturação da transferrina (IST) não constitui um bom parâmetro para monitorização durante o programa de sangrias, pois tem tendência a se manter elevado até que os estoques de ferro se aproximem dos limites inferiores da normalidade. Idealmente, objetiva-se atingir uma concentração de ferritina menor que 50 µg/L (ADAMS, 2006). Após a depleção primária dos estoques de ferro ter sido alcançada, ocorrem flebotomias de manutenção (evitar o novo acúmulo de ferro). Em geral, é suficiente uma sangria de 500 ml a cada 1 a 4 meses por toda a vida, de acordo com a necessidade do paciente (ALEXANDER et al., 2005; BRISSOT et al., 2006).

O impacto do tratamento na sobrevida do paciente depende da presença de cirrose ou de diabetes mellitus ao diagnóstico e início da terapêutica. Na ausência dessas complicações, a sobrevida do paciente é semelhante à da população geral, refletindo a importância do diagnóstico em fase oportuna (ADAMS et al., 2000; SILVA et al., 2006).

O tratamento não reverte a cirrose já estabelecida, todavia ocorre melhora clínica e laboratorial da disfunção hepática. Em relação aos sinais e sintomas, o tratamento é satisfatório na reversão da fadiga, melhora a pigmentação anormal da pele e os distúrbios cardíacos determinados pela síndrome. Também diminuem o mal estar, a astenia e as dores abdominais, se presentes (ADAMS et al., 2000; SILVA et al., 2006).

Por outro lado, há pouco resultado em relação ao hipogonadismo e suas consequências, e também, sobre a artropatia, que pode surgir - ou mesmo agravar-se - durante o tratamento. Além disso, apesar de diminuir a incidência, a terapia não impede o surgimento de carcinoma hepatocelular (ADAMS, 2006; ALEXANDER et al., 2005).

Quando a flebotomia está contraindicada (anemia, hipoproteinemia ou cardiopatia grave), uma das opções de tratamento é a utilização de deferoxamina, que é um agente quelante de ferro (BRISSOT et al., 2006). O ferro quelado é eliminado primariamente pela urina e, em menor quantidade, pela bile, misturando-se com as fezes (SILVA et al., 2006). Entretanto, não é recomendada rotineiramente, já que é uma droga de alto custo, de administração trabalhosa (geralmente como infusão subcutânea contínua em período de 12 horas durante 4 a 6 dias por semana por meio de bomba especial portátil) e, sozinha, mostrou-se praticamente ineficaz neste tipo de doença, pois possibilita a excreção diária de apenas 20 a 90 mg de ferro (DEUGNIER et al., 1998).

Outra opção seria o emprego de deferiprone, um quelante oral usado nas sobrecargas de ferro relacionadas a anemias hemolíticas, contudo, existem estudos que associam o uso desta droga a um maior risco de desenvolver agranulocitose (JUNIOR et al., 2003).

7 PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes com HH está estritamente relacionado à precocidade do diagnóstico no curso da evolução natural da doença, ou seja, da presença ou ausência de injúria orgânica ao diagnóstico e à introdução da terapêutica (ADAMS et al., 2000; BACON et al., 2007).

O desenvolvimento de cirrose hepática nos pacientes com HH é o fator prognóstico determinante isolado da evolução clínica (ADAMS et al., 2000; BACON et al., 2007). A sobrevivência em 10 anos dos pacientes cirróticos com HH é de aproximadamente 60%, mesmo com a instituição de terapia adequada com venissecção, contrastando com a expectativa de vida de pacientes não cirróticos, que é semelhante à da população em geral. Outros fatores prognósticos importantes, relacionados a uma maior gravidade, seriam a presença de diabetes mellitus, cardiopatia e hepatocarcinoma (BACON et al., 2007).

O transplante hepático tem sido recomendado em casos de cirrose descompensada. Ressalta-se, entretanto, que alguns trabalhos demonstraram que esses pacientes têm pior prognóstico no pós-transplante, decorrente, principalmente, das cardiopatias concomitantes e complicações infecciosas (BACON et al., 2007).

Estudos realizados por DEUGNIER et al. (1998) evidenciaram o papel carcinogênico do ferro, seja em sua forma livre ou ligado à transferrina. De acordo com POWELL et al. (1999), o risco de morte por hepatocarcinoma em um indivíduo com HH é 100 vezes maior que o da população em geral.

8 CONCLUSÃO

Considerada por muitos uma doença rara (1 em cada 227 indivíduos caucasianos), a HH é uma doença que causa considerável

morbimortalidade, apresenta um período de latência longo e possui um tratamento simples e eficaz, se diagnosticada em fase oportuna, estando a precocidade da intervenção terapêutica relacionada à modificação da história natural da doença.

Em virtude do subdiagnóstico envolvendo a Hemocromatose, mostra-se necessário atentar para os sinais e sintomas da doença, uma vez que existem métodos diagnósticos capazes de detectar a doença antes de suas complicações.

9 REFERÊNCIAS

ADAMS, P.C. Hemochromatosis case definition: out of focus? **Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 3, p. 178-179, 2006.

ADAMS, P.C. Hemochromatosis. **Clinics in Liver Disease**, Philadelphia, v. 8, p. 735-753, 2004.

ADAMS, P.C. Review article: the modern diagnosis and management of haemochromatosis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 23, p. 1681-1691, 2006.

ADAMS, P.C.; BRISSOT, P.; POWELL, L.W. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 33, p. 487-494, 2000.

ADAMS, P.C.; REBOUSSIN, D.M.; BARTON, J.C.; et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 352, p. 1769-1778, 2005.

ALEXANDER, J.; KOWDLEY, K.V. Hereditary Hemochromatosis: Genetics, Pathogenesis, and Clinical Management. **Annals of Hepatology**, México, v. 4, p. 240-247, 2005.

BACON, B.R.; BRITTON, R.S. Hemochromatosis and Iron storage Disorders. In: SCHIFF, E.R.; SORRELL, M.F.; MADDREY, W.C.; editors. **Schiff's diseases of the liver**. 10. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1041-1061, 2007.

BARBOSA, K.V.B.D.; SOUZA, A.F.M.; CHEBLI, J.M.F.; PROIETTI, F.A.; MEIRELLES, R.S.P.; SOUZA, J.L. Hereditary Hemochromatosis Population Screening Based Phenotype in Brazilian Blood Donors. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York, v. 39, p. 430-434, 2005.

BITTENCOURT, P.L.; PALACIOS, S.A.; COUTO, C.A.; et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 35, p. 329-335, 2002.

- BODMER, J.G.; PARHAM, P.; ALBERT, E.D.; MARSH, S.G.E. Putting a hold on "HLA-H". **Nature Genetics**, New York, v. 15, p. 234-235, 1997.
- BRICKS, L.F. Ferro e Infecções. Atualização. **Pediatria**, São Paulo, v. 16, p. 34-43, 1994.
- BRISSOT, P.; BELS, F. Current Approaches to the Management of Hemochromatosis. **Hematology**, Washigton, p. 36-41, 2006.
- BRISSOT, P.; MOIRAND, R.; GUYADER, D.; et al. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 28, p. 14-18, 1998.
- CALADO, R.T.; ALBERTO, F.L.; FALCÃO, R.P. Metabolismo do Ferro. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, P.R.; PASQUIN, P. **Hematologia Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 213-221.
- DEUGNIER, Y.; TURLIN, B.; LOREAL, O. Iron and neoplasia. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 28, p. 21-25, 1998.
- DOMENICO, I.D.; WARD, D.M.; KAPLAN, J. Hcpidin regulation: ironing out the details. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 117, p. 1755-1758, 2007.
- ENNS, C.A. Possible roles of the hereditary hemochromatosis protein, HFE, in regulating cellular iron homeostasis. **Biological Research**, Santiago, v. 39, p. 005-111, 2006.
- FEDER, J.N.; GNIRKE, A.; THOMAS, W.; et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. **Nature Genetics**, New York, v. 13, p. 399, 1996.
- GRIFFITHS, A.J.F.; WESSLER, S.R.; LEWONTIN, R.C.; GELBART, W.M.; SUZUKI, D.T.; MILLER, J.H. **Introdução à Genética**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006.
- JOUANOLLE, A.; GANDON, G.; JEZEQUEL, P.; et al. Hemochromatosis and HLA-H. **Nature Genetics**, New York, v. 24, p. 251-252, 1996.
- JUNIOR, A.F.; TRICTA, F. Terapia oral quelante com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 25, p. 177-188, 2003.
- LIBERATI, A.; BENHAMOU, J.P.; BERG, A.; et al. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v. 33, p. 496-504, 2000.
- POWELL, L.W. Genetic diagnosis of hemochromatosis: implications for prophylaxis and treatment. In: Arroyo V, BoshJ, Bruguera M, editors. **Therapy in Liver Diseases**. Barcelona: Masson, 1999.
- RENATO, D. **Gastroenterologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2006.
- SILVA, A.O.; CARDOZO, V.D.S.; ROCHA, B.S.; et al. Hemocromatose Hereditária. In: SIMON, M.; BOUREL, M.; FAUCHET, R.; GENETET, B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigenes with idiopathic hemochromatosis. **Gut**, London, v. 17, p. 332-334, 1976.
- SOUZA, A.F.M.; FILHO, R.J.C.; CHEBLI, J.F. Hemocromatose hereditária. Relato de caso e revisão da literatura. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 38, p. 194-202, 2001.
- SWINKELS, D.W.; JANSSEN, M.C.H.; BERGMANS, J.; MARX, J.J.M. Hereditary Hemochromatosis: Genetic Complexity and Diagnostic Approaches. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v. 52, p. 950-968, 2006.
- TAVILL, A. Diagnosis and Magement of hemochromatosis. **Hepatology**, Baltimore, v. 33, p. 1321-1328, 2001.
- TAVILL, A.; ADAMS, P.C. A diagnostic approach to hemochromatosis. **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v. 20, p. 535-540, 2006.