

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Jéssica Salgado Badinhani Mota
Marcelo Cândido Sarmiento Drumond Nobre
Thaís Chaves Santos Aguiar
Vinícius de Paula Leite Gomes**

**Achado fortuito de Hemocromatose Hereditária
associada ao gene HFE: relato de caso**

IPATINGA

2018

Jéssica Salgado Badinhani Mota
Marcelo Cândido Sarmiento Drumond Nobre
Thaís Chaves Santos Aguiar
Vinícius de Paula Leite Gomes

Achado fortuito de Hemocromatose Hereditária associada ao gene HFE: relato de caso

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Dr.^a Analina Furtado Valadão

IPATINGA

2018

Achado fortuito de Hemocromatose Hereditária associada ao gene HFE: relato de caso.

Jéssica Salgado Badinhani **Mota**¹; Marcelo Cândido Sarmiento Drumond **Nobre**¹;
Thaís Chaves Santos **Aguiar**¹; Vinícius de Paula Leite **Gomes**¹ & Analina Furtado
Valadão²

-
1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética autossômica recessiva que se caracteriza por aumento da absorção de ferro pela mucosa gastrointestinal e aglutinação progressiva desse metal em diferentes órgãos, como coração, hipófise, gônadas, pâncreas e fígado, com posterior dano estrutural e funcional. **Objetivo:** Descrever um relato de caso sobre um paciente portador de Hemocromatose Hereditária, assim como suas características fenotípicas e sua evolução clínica junto a uma breve revisão de literatura. **Relato de caso:** Paciente adulto, 32 anos, sexo masculino, leucodermo, hipertenso, hipercolesterolêmico. Em 2011, para iniciar terapêutica com sinvastatina, realizou exames laboratoriais que apresentaram níveis alterados de perfil lipídico e de enzimas hepáticas. Foram realizados exames de imagem que acusaram colelitíase, esteatose hepática e leve sobrecarga de ferro no parênquima hepático (60 micromol/g). Solicitaram-se exames relacionados à cinética do ferro, e os níveis de ferritina sérica encontravam-se em valores muito aumentados (7230 ng/mL). Realizou colecistectomia videolaparoscópica como tratamento cirúrgico e, após recuperação, foi encaminhado ao serviço de hematologia. Como terapêutica, iniciou sessões de flebotomia semanais com redução significativa dos níveis de ferritina, entretanto ainda elevados (560 ng/mL). Levantou-se a hipótese de sobrecarga de ferro devido a fatores genéticos. Para constatar a etiologia, realizou exame genético para Hemocromatose Hereditária, que detectou mutações do genótipo duplo heterozigoto no gene HFE nas regiões C282Y e S65C confirmando o diagnóstico. As sessões de flebotomias seguiram trimestrais por um período de 3 anos. Como forma complementar à terapêutica, foi estabelecida dieta restrita de vitamina C, carnes vermelhas e álcool, associada à mudança de estilo de vida e atividade física regular. Atualmente os níveis de ferritina estão normais, assim como as enzimas hepáticas. **Conclusão:** Apesar da alta prevalência, a HH ainda é pouco conhecida e, no Brasil, são escassos os registros sobre a relação das mutações, manifestação clínica ou sua frequência na população. Sendo assim, é necessário mais incentivo em estudos genéticos e divulgação da doença.

Palavras-chave: Hemocromatose Hereditária. Sobrecarga de ferro. Estudos genéticos.

Introdução

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética autossômica recessiva que se caracteriza por aumento da absorção de ferro pela mucosa gastrointestinal e aglutinação progressiva desse metal em diferentes órgãos. A patologia está associada a alterações enzimático-metabólicas, uma vez que o organismo transporta de maneira exacerbada íons ferro do intestino à corrente sanguínea. Devido a isso, ocorre a sobrecarga de ferro no sangue, seguida de sua deposição nos órgãos, visto que a eliminação fisiológica desse elemento é lenta e em pequenas quantidades (SOUTO; PUGLIESI; LOPES, 2016).

A absorção exacerbada de ferro pelo organismo, com sedimentação desse elemento nos tecidos, ocorre principalmente nas células parenquimatosas hepáticas, miocárdicas, hipofisárias, gonadais e pancreáticas, com posterior dano estrutural e funcional dos tecidos e órgãos. Assim sendo, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, insuficiência cardíaca, disfunção de hipófise e de gônadas, além de diabetes mellitus são possíveis complicações quando não há controle do metabolismo do ferro (IGLESIAS et al., 2018).

A Hemocromatose Hereditária é classificada de acordo com as mutações encontradas no estudo genético; elas podem ser associadas ao gene HFE (hemocromatose clássica) ou não associadas ao gene. A primeira é considerada hemocromatose clássica, pois representa de 80% a 85% dos casos de hemocromatose, o restante são as hemocromatoses devido a outras causas ou mutação em diferentes genes que não o HFE. Das causas de HH não associadas ao gene HFE tem-se hemocromatose devido à mutação no receptor 2 da transferrina (TfR2), doença da ferroportina, sobrecarga de ferro africana e hemocromatose juvenil que pode estar associada ao gene HJV (mutação da hemojuvelina) ou ao gene HAMP (mutação da hepcidina) (IGLESIAS et al., 2018).

O gene HFE está localizado no braço curto do cromossomo 6 e apresenta 7 éxons, sendo associado ao complexo de histocompatibilidade (HLA-A). Três mutações no gene HFE são constantemente relatadas: são elas a C282Y, a H63D e a S65C. Na maioria dos casos, a mutação de uma única base nitrogenada resulta na substituição de um único aminoácido na proteína HFE, alterando, dessa forma, o metabolismo do ferro no organismo. A mutação C282Y apresenta uma transição de G para A no nucleotídeo 845 do gene HFE substituindo uma cisteína por uma

tirosina no aminoácido 282 da proteína. A mutação H63D origina-se da transversão de C para G no nucleotídeo 187 substituindo o aminoácido histidina pelo aminoácido ácido aspártico na posição 63 da proteína. Foi também descrita a mutação S65C, considerada de menor gravidade, que provém da substituição do aminoácido Serina (S) na posição 65 por Cisteína (C) devido à transversão do nucleotídeo adenina (A) para timina (T) na posição 193 do gene HFE (FEDER, 1996).

A frequência da mutação C282Y é três a oito vezes maior em caucasianos do norte europeu do que em indivíduos brasileiros. Já a frequência alélica das mutações H63D e S65C parecem ser semelhantes entre essas duas populações (WAHLBRINK et al., 2016).

A HH acomete 1 a cada 200 indivíduos homozigotos para a mutação C282Y e normalmente é mais grave em homens. Essa maior gravidade no sexo masculino justifica-se por fatores protetores que o sexo feminino possui, sendo eles o ciclo menstrual que garante eliminação de sangue e a gravidez devido ao compartilhamento de ferro com o feto. Assim sendo, as mulheres na menacme, fase menstrual ativa, apresentam sintomas mais brandos de HH do que os homens e as mulheres na pós-menopausa. A etiologia da hemocromatose consiste nos fatores genéticos em associação a fatores ambientais como a ingestão de ferro por meio da alimentação, contudo são as mutações genéticas que contribuem mais efetivamente para a gravidade dos sintomas (GOLFEYZ; LEWIS; WEISDERG, 2018).

Segundo Souto (2016), as mutações H63D e S65C isoladamente não representam grandes riscos de sobrecarga de ferro, mesmo na condição de homozigose. Todavia, quando associadas à mutação C282Y ou a condições patológicas como talassemia beta maior ou alfa e esferocitose hereditária, podem desempenhar função importante no acúmulo patológico de ferro no organismo.

Diante da importância do tema, o presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de um paciente portador de Hemocromatose Hereditária, assim como descrever as características fenotípicas e a evolução clínica do paciente junto a uma breve revisão de literatura.

Método

Trata-se de uma pesquisa descritiva de relato de caso de um paciente adulto do gênero masculino, leucodermo, com evidências laboratoriais de sobrecarga de ferro. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP Unileste/MG), sob o parecer de número 44.258.11.

Os pesquisadores informaram o paciente sobre o interesse em desenvolver o trabalho e lhe comunicaram a respeito da necessidade de consulta aos resultados dos exames realizados, sendo devidamente autorizados por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os dados obtidos foram comparados com informações científicas publicadas em livros e periódicos científicos. Para a pesquisa de informações científicas, foram utilizados os bancos de dados PubMed e Scielo, além de pesquisa em livros, sites e protocolos do Ministério da Saúde. Os descritores mais significativos foram: Hereditary Hemochromatosis, metabolism of iron e HFE gene. Foram priorizadas publicações dos últimos cinco anos.

Relato do caso

No presente artigo, relata-se o caso de um paciente adulto, 32 anos, sexo masculino, casado, leucodermo, hipertenso, hipercolesterolêmico, natural e residente em Belo Horizonte, Minas Gerais. Em 2011, para iniciar terapêutica com sinvastatina, realizou exames laboratoriais. Apresentou níveis alterados de perfil lipídico e de enzimas hepáticas. Encontrava-se assintomático e ao exame físico foi classificado com obesidade grau II (IMC = 35,9Kg/m²).

Como forma complementar à propedêutica, foram realizados exames de imagem para esclarecer as alterações. O exame de ultrassonografia de abdômen acusou colelitíase, e na tomografia computadorizada evidenciou-se uma redução acentuada da densidade do parênquima hepático, compatível com esteatose, além de uma área nodular discretamente hiperdensa em relação ao parênquima adjacente no segmento VII. A critério clínico, uma ressonância nuclear magnética do abdome foi solicitada para esclarecimento diagnóstico, em que se observou esteatose hepática acentuada, nódulos hepáticos entre os segmentos V e VI compatíveis com hemangioma, cujas diminutas dimensões dificultaram sua

adequada caracterização tecidual, e leve sobrecarga de ferro no parênquima, hepático estimada em 60 micromol/g.

Devido à leve sobrecarga de ferro no parênquima hepático, foram solicitados exames relacionados à cinética do ferro. Os níveis de ferritina sérica chamaram atenção por se encontrarem em valores muito aumentados. Os valores de outros exames, como ferro sérico, capacidade de ligação do ferro, ferritina sérica (FS) e índice de saturação de transferrina (IST – teste mais sensível para avaliar sobrecarga de ferro) estão descritos na Quadro 1.

Quadro 1. Achados laboratoriais do paciente.

Ferro sérico	118,7 microg/dL (VR=65-175 microg/dL)
CTLF (mcg/dL)	271 microg/dL (VR=250-410 microg/dL)
IST (%)	43,8% (VR=20-50%)
FS (ng/mL)	7230 ng/mL (VR=30-323 ng/mL)

CTLF = Capacidade total de ligação do ferro. IST = Índice de Saturação de Transferrina. FS = Ferritina Sérica.

Mesmo com níveis alterados de ferritina, realizou-se colecistectomia videolaparoscópica como tratamento cirúrgico. Após recuperação da cirurgia, foi encaminhado ao serviço de hematologia e, como terapêutica, iniciou sessões de flebotomia semanais, totalizando oito sessões. Houve redução significativa dos níveis de ferritina, entretanto os níveis persistiam elevados com valor de 560 ng/mL.

Diante da dificuldade em alcançar níveis normais de ferritina, e tendo em vista que os exames de imagem acusaram depósito de ferro no parênquima hepático, levantou-se a hipótese de sobrecarga de ferro devido a fatores genéticos. Para constatar a etiologia, foi realizado exame genético para Hemocromatose Hereditária. As mutações foram detectadas por análise de restrição enzimática do DNA amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR-RFLP) e estão descritas no Quadro 2. As mutações do genótipo duplo heterozigoto no gene HFE nas regiões C282Y e S65C confirmaram o diagnóstico de Hemocromatose Hereditária.

Quadro 2. Resultado da genotipagem no gene HFE.

Descrição da Mutação	C282Y (G>A)	H63D (C>G)	S65C (A>T)
Resultado	GA*	CC	AT*

*Mutação em Heterozigose.

As sessões de flebotomias seguiram trimestrais por um período de 3 anos. Como forma complementar à propedêutica foi estabelecida dieta restrita de vitamina C, carnes vermelhas e álcool, associada à mudança de estilo de vida e atividade física regular.

Atualmente os níveis de ferritina estão normais, assim como as enzimas hepáticas. Entretanto relata que, se não fizer flebotomia regularmente, os níveis de ferritina ficam alterados. O paciente permanece assintomático, apresentou perda de peso significativa de 23 kg, está em acompanhamento com especialista e mantido sob sessões esporádicas de flebotomia a cada seis ou oito meses. Faz uso de medicamentos para controle da hipertensão arterial (Losartana, Hidroclorotiazida) e do perfil lipídico (Sinvastatina).

Revisão da literatura

Em 1865, o médico francês Armand Trousseau foi o primeiro a descrever um caso de sobrecarga de ferro. Vinte e quatro anos depois, em 1889, Von Recklinghausen, na Alemanha, foi o primeiro a utilizar o termo hemocromatose, pensando se tratar de um distúrbio hematológico que causava pigmentação cutânea. Entretanto, apenas em 1935, Sheldon deduziu que a hemocromatose decorria de um distúrbio do metabolismo do ferro e que todas as manifestações da doença eram devidas a uma sobrecarga de depósito de ferro em diversos órgãos (IGLESIAS et al., 2018).

Atualmente, o termo hemocromatose é usado de forma genérica e faz referência às condições marcadas pelo aumento progressivo dos estoques de ferro, com deposição desse metal nas células parenquimatosas do fígado, coração, hipófise, gônadas, pâncreas e outros órgãos, determinando dano na função e estrutura tecidual (PAPADAKIS et al., 2017; LONGO et al., 2016).

Em uma das classificações propostas no Quadro 3, enumeram-se as formas familiares ou hereditárias de hemocromatose – ligadas ou não a mutações do gene HFE – e as formas ditas adquiridas de sobrecarga de ferro.

Quadro 3. Classificação das Hemocromatoses

1. Formas familiares ou hereditárias de Hemocromatose
1.1 Hemocromatose Hereditária relacionada ao gene HFE
A. Homozigose C282Y B. Heterozigose C282Y/H63D
1.2 Hemocromatose Hereditária não Relacionada ao HFE
1.3 Hemocromatose Juvenil
1.4 Sobrecarga Neonatal de Ferro
1.5 Hemocromatose Autossômica Dominante (Ilhas Solomon)
2. Formas adquiridas de sobrecarga de Ferro
2.1 Anemias com acúmulo de ferro
A. Talassemia Maior B. Anemia Sideroblástica C. Anemias Hemolíticas Crônicas
2.2 Acúmulo dietético de ferro
2.3 Doenças hepáticas crônicas
A. Hepatite C B. Doença hepática alcoólica C. Esteato-hepatite não alcoólica

FONTE: Papadakis et al. (2017).

Metabolismo do Ferro

O ferro é um metal de transição essencial para os processos fisiológicos do organismo, sendo sua principal função a oxigenação dos tecidos. Dentre outras funções, estão a síntese de DNA, hemoglobina (Hb) e mioglobina, além da participação como cofator na fixação de nitrogênio. É dito metal de transição devido às suas duas possíveis formas: ferroso/orgânico/hemínico/heme (Fe^{+2}) ou férrico/inorgânico/não hemínico/não heme (Fe^{+3}). Normalmente a quantidade total de ferro no organismo é estável, podendo oscilar de 3g a 5g dependendo dos processos de absorção e excreção; no entanto, tanto o seu excesso como sua falta são patológicos (CANÇADO et al., 2010).

Na absorção alimentar, o ferro heme (Fe^{+2}) é encontrado na hemoglobina e mioglobina das carnes e possui grande capacidade de absorção duodenal, além de ser um processo mais simples. Já o ferro não heme (Fe^{+3}) é derivado de ovos, vegetais e laticínios tendo menor capacidade de absorção, cerca de 5%, sendo necessária a conversão desse estado não heme para o estado heme (SOUTO;

PUGLIESI; LOPES, 2016).

A absorção de ferro ocorre principalmente no duodeno; nesse local, o ferro heme (Fe^{+2}) entra no enterócito por meio de uma proteína transportadora de metais divalentes (DMT-1). Esse transportador não é exclusivo do ferro heme (Fe^{+2}), mas de todos os metais divalentes, portanto há competição com Ca^{+2} , Zn^{+2} , entre outros. Já o ferro não heme (Fe^{+3}) deve ser convertido em ferro heme (Fe^{+2}) por meio da enzima redutase citocromo b duodenal (Dcytb) ainda no lúmen duodenal para então adentrar o enterócito pela DMT-1 (GROTTO, 2008).

No enterócito, o ferro heme é liberado da protoporfirina pela enzima heme oxigenase (HO) tornando-se ferro não heme. Conforme a necessidade do organismo, esse ferro pode ser armazenado no próprio enterócito, mas caso o organismo necessite de ferro, ele será transportado para o exterior do enterócito, por meio da ferroportina, em direção ao plasma sanguíneo, onde será transportado pela transferrina, proteína transportadora de ferro (SIVAKUMAR; POWELL, 2016).

Tal proteína tem afinidade pelo ferro na forma férrica, dessa forma o Fe^{+2} que deixa o eritrócito pela ferroportina, será oxidado à Fe^{+3} , pela hefaestina (GROTTO, 2008).

O que determina a afinidade da transferrina por seu receptor é a proteína HFE. A proteína HFE associada à $\beta 2$ - microglobulina interage com o receptor da transferrina (TfR) e detecta o grau de saturação, sinalizando para o enterócito se há maior ou menor necessidade de absorção do ferro em nível intestinal. Outra hipótese sugere que a proteína HFE esteja envolvida na regulação da expressão da hepcidina (SANTOS et al., 2009).

A hepcidina é um peptídeo antimicrobiano produzido pelos hepatócitos em resposta aos estímulos inflamatórios e ao ferro e é considerado o principal hormônio regulador do ferro. É produzido pelo gene HAMP e é expresso predominantemente nos hepatócitos, sendo secretado para a circulação. Evidências sugerem que a hepcidina é o principal regulador do transporte de ferro pelo intestino delgado e macrófagos por interação com a principal proteína exportadora de ferro: a ferroportina. A hepcidina se liga à ferroportina; esta é, então, internalizada e degradada, com diminuição de sua expressão e, portanto, inibição da mobilização do ferro de enterócitos e macrófagos para o sangue (NEMETH et al., 2004). Quando o ferro é necessário para a síntese de hemoglobina na medula óssea, a produção da hepcidina é reduzida, a ferroportina é reexpressa na superfície celular e o ferro é

exportado para a circulação, mantendo o ferro circulante em níveis adequados para eritropoiese (SIVAKUMAR; POWELL, 2016).

Um esquema com as principais proteínas envolvidas na absorção intestinal do ferro está mostrado na figura 1.

Além da alimentação, o ferro também pode ser adquirido por reciclagem das hemácias senescentes. Elas são fagocitadas por macrófagos no baço ou na medula óssea. O metal pode ser armazenado no macrófago na forma de hemossiderina - uma forma degradada e insolúvel da ferritina ou ser transportado pela transferrina aos órgãos de eritropoiese, conforme necessidade metabólica (JING et al., 2016).

As formas de excreção do ferro são poucas e limitadas em quantidade. Não há mecanismos fisiológicos de aumento da excreção, mesmo em condições de sobrecarga. Portanto, somente quando se perde sangue é que quantidades significativas de ferro são eliminadas do organismo. Um homem adulto perde cerca de 1 miligrama de ferro por dia, principalmente pela descamação epitelial do trato gastrointestinal, urinário e da pele. Nas mulheres em idade fértil, normalmente as perdas sanguíneas menstruais correspondem a cerca de 12 a 15 mg de ferro por ciclo menstrual, o que representa uma perda adicional diária de 0,4 a 0,5 mg de ferro (KONTOGHIORGHE; KONTOGHIORGHE, 2016).

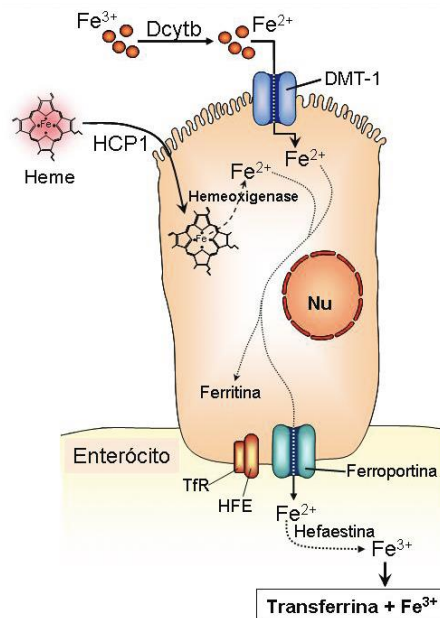


Figura 1. O enterócito e as proteínas envolvidas na absorção do ferro. Dcytb: ferredutase; DMT-1: transportador de metal divalente 1; HCP-1: proteína transportadora do heme-1; Nu: núcleo; HFE: proteína da hemocromatose; TFR: receptor da transferrina (GROTTO, 2008).

Mutações do gene HFE

As mutações conhecidas mais associadas à HH são a C282Y e a H63D. A mutação do alelo C282Y é prevalente em mais de 80% dos indivíduos com HH no mundo, sendo a mutação com maior relevância clínica. Essa mutação pode ser apresentada em homozigose ou heterozigose. Indivíduos que são homozigotos para a mutação no gene C282Y apresentam aspectos patológicos mais precocemente quando comparados aos indivíduos que apresentam mutação em heterozigose. A mutação do gene H63D apresenta menor penetrância, contudo também possui grande importância no desenvolvimento da HH e por isso é considerada parte fundamental dos testes genéticos da HH (LONGO et al., 2016).

A terceira mutação *missense* identificada no HFE foi a alteração da serina na posição 65 para a cisteína, S65C. A mutação S65C ainda não foi totalmente investigada e existe pouca informação sobre sua frequência genética. No estudo de Bueno et al. (2006) com doadores de sangue em São Paulo, Brasil, encontrou-se uma frequência genética da mutação S65C similar a C282Y. Outras mutações foram observadas no gene HFE, porém o impacto clínico dessas mutações é restrito (CECIL et al., 2018).

Estudos afirmam que a mutação C282Y inviabiliza a interação existente entre HFE, transferrina e β 2- microglobulina, uma vez que prejudica a expressão de HFE na superfície celular e, portanto, a associação à β 2-microglobulina, além de eliminar o sítio de ligação de HFE com o receptor de transferrina (BITTENCOURT et al., 2002).

A mutação H63D tem como resultado a alteração da conformação da proteína HFE, minimizando sua afinidade de ligação à transferrina. Esta, geralmente, está associada a formas brandas de HH (AGUIAR, 2014).

Todavia a respeito da mutação S65C são poucas as informações sobre as alterações que ocorrerão a partir do estabelecimento dessa terceira mutação.

Desse modo, as mutações no HFE originam uma proteína incapaz de se ligar corretamente à transferrina para controlar sua saturação, aumentando, assim a absorção de ferro (IGLESIAS et al., 2018).

A etiologia está associada ao inadequado funcionamento da proteína transmembrana HFE, estabelecido pelo diagnóstico genético, sendo descritos quatro

estágios: 1. Predisposição genética sem expressão fenotípica; 2. Sobrecarga de ferro assintomática; 3. Sobrecarga de ferro com sintomas leves ou iniciais; 4. Sobrecarga de ferro com lesão tecidual (CECIL et al., 2018).

A presença dessas mutações torna o indivíduo geneticamente predisposto a uma cadeia de eventos que pode culminar em dano tecidual de múltiplos órgãos (MICHEL, 2018). Entretanto não é possível prever quando e qual a extensão da expressão fenotípica da sobrecarga do ferro. Indivíduos com a mesma alteração genética podem apresentar fenótipos clínicos bastante distintos (GERHARD; PAYNTON; DI STEFANO, 2018).

Fisiopatologia

Caracteriza-se por exacerbado aumento da absorção intestinal de ferro no organismo. Há inapropriada ordenação do ferro no enterócito duodenal, em transporte ao plasma sanguíneo ou armazenamento no próprio enterócito. Após atingir o plasma, ocorre um acúmulo progressivo desse íon em diferentes órgãos e tecidos, especialmente fígado, coração, pâncreas, pele e articulações, podendo ocasionar lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional (CECIL et al., 2018; PAPADAKIS et al., 2017; LONGO et al., 2016).

As reservas de ferro aumentam a ponto de induzir dano oxidativo com consequente lesão e necrose celular com fagocitose pelas células de Kupfer. Estas células repletas de ferro tornam-se ativadas e produzem citocinas profibrogênicas que estimulam as células Ito (também conhecidas como estreladas, encontradas no espaço de Disse) a sintetizar excesso de colágeno e outras proteínas da matriz. Conseqüentemente, ocorre fibrose hepática e, em seguida, cirrose (BARTON et al., 2018).

Manifestações clínicas

A maioria dos portadores de HH é assintomática. Nos sintomáticos, as manifestações clínicas são muito variáveis, de início insidioso e vinculado ao acúmulo lento e progressivo de ferro por décadas. Fatores ambientais e hábitos de vida como idade, sexo, dieta (suplementos vitamínicos, vitamina C, sulfato ferroso), doações de sangue, presença de hepatopatia, obesidade e consumo de álcool

contribuem significativamente para a expressão fenotípica da sobrecarga de ferro (MICHEL, 2018).

A maioria dos acometidos está entre a 3ª e a 5ª décadas de vida. Mulheres possuem manifestações mais tardias comparadas aos homens, em cinco a dez anos, correspondente à lactação e às perdas sanguíneas fisiológicas que ocorrem no período menstrual. O sitio primário de deposição de ferro é o fígado, podendo ocorrer comprometimento também da pele, pâncreas, hipófise, articulações e miocárdio (WAHLBRINK et al., 2017).

A apresentação clássica, constituída pela tríade diabetes mellitus, hiperpigmentação cutânea e hepatomegalia está presente somente em cerca de 8% dos casos de HH. Em fases mais precoces, as manifestações mais comuns incluem fadiga, indisposição, perda da libido e dores musculares e articulares (artropatia caracterizada por condrocalcinose e depósitos de hemossiderina na sinóvia) com manifestações afetando tipicamente articulações metacarpofalangeanas, podendo apresentar também hepatomegalia (IGLESIAS et al., 2018).

Suas manifestações locais e sistêmicas incluem fadiga crônica, astenia, sintomas articulares e ósseos, fibrose cística, hiperpigmentação cutânea, diabetes, carcinoma hepatocelular, fibrose e cirrose hepática, insuficiência cardíaca e hipogonadismo hipogonadotrófico (PAPADAKIS et al., 2017).

A HH afeta o coração em apenas 15% dos casos, ou seja, o acometimento cardíaco é uma complicação de baixa incidência. Contudo, é a principal causa de morbimortalidade e apresenta sobrevida de 1 ano após o diagnóstico sem tratamento. A HH é causa grave e potencialmente reversível da insuficiência cardíaca (IC) que envolve principalmente disfunção diastólica e aumento da susceptibilidade para arritmias e insuficiência cardíaca terminal, sendo os sintomas variados (PAPADAKIS et al., 2017).

A HH acomete mais indivíduos caucasianos, porém existem outras situações e comorbidades que aumentam a probabilidade de haver manifestações. São fatores de risco: sexo masculino, ter anemia hemolítica crônica (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária), mutação concomitante de outro gene envolvido no metabolismo do ferro, receptor de múltiplas transfusões sanguíneas, submetidos a tratamentos com derivados de ferro e dietas especiais ricas em ferro. Populações específicas tem maior predisposição à doença por consumir em excesso bebida alcoólica, estar infectado pelo vírus B ou C da Hepatite, consumir em excesso

vitamina C, em uso de medicamentos com ferro (ou administrar ferro por via parenteral) e o aparecimento da porfíria cutânea (CASTILHOS et al., 2017).

Diagnóstico

Vários algoritmos baseados em testes laboratoriais foram desenvolvidos, mas não substituem a história clínica, os exames físicos e de imagem. Dessa forma, podem ser realizados os seguintes testes laboratoriais: saturação de transferrina, ferritina sérica, rastreio genético e biópsia hepática (NUCIFOFRA, 2017). A saturação de transferrina é, geralmente, elevada em pacientes jovens com hemocromatose, antes do desenvolvimento da sobrecarga de ferro e aumento da ferritina. Os valores de ferritina sérica possuem pouca acurácia diagnóstica, pois podem estar elevados em várias condições patológicas (obesidade, inflamação crônica) e não patológicas (PETRONI et al., 2017). O rastreio genético é bastante importante para encontrar mutações específicas e intimamente ligadas à Hemocromatose Hereditária, bem como para a realização de estudos populacionais. Nesse caso, a principal ferramenta é o rastreio da mutação C282Y no gene HFE. Esse rastreio genético tem-se tornado um dos testes mais requisitados e uma das ferramentas mais importantes para o diagnóstico (PAPADAKIS et al., 2017; LONGO et al., 2016).

O diagnóstico da HH compreende tanto a avaliação e a confirmação laboratorial da sobrecarga de ferro como a pesquisa das mutações do gene HFE (C282Y, H63D e S65C). A confirmação deve ser feita por meio de exames genéticos, principalmente para indivíduos homocigotos para o gene C282Y ou heterocigotos C282Y/H63D (PAPADAKIS et al., 2017; LONGO et al., 2016).

Por meio de testes que mostram sobrecarga de ferro no organismo ou exames bioquímicos que revelam lesão hepática (elevação das enzimas hepáticas) ou ainda por testes genéticos, os indivíduos podem ser identificados em fases oligossintomáticas ou, mesmo, assintomáticas (PETRONI et al., 2017).

Tratamento

Constatada a sobrecarga de ferro, deve-se iniciar o tratamento, preferencialmente ainda na fase assintomática da doença, a fim de anteceder as

complicações, sobretudo antes do desenvolvimento de fibrose ou de cirrose hepática. O tratamento baseia-se em medidas comportamentais e procedimentos. Os pacientes devem ser orientados a adotar uma mudança de estilo de vida, recomendando-lhes evitar ingestão de alimentos à base de ferro e de vitamina C e privar-se de bebidas alcoólicas e tabagismo (HERKENHOFF; PITLOVANCIV; REMUAUDO, 2016).

Uma vez que a HH ocorre por sobrecarga do metal no organismo, o tratamento do paciente doente compreende na remoção do excesso de ferro do organismo por meio de flebotomia (sangria terapêutica); trata-se de um procedimento seguro, de baixo custo e eficaz (FELIPOFF et al., 2017).

A flebotomia consiste na remoção de 450 a 500 mililitros de sangue correspondente à retirada de 200 a 250 miligramas de ferro com o objetivo de atingir valores de Ferritina < 50µg/L e de Saturação de Transferrina (ST) < 30%. É recomendada a realização semanal do procedimento, respeitando sempre a tolerabilidade do paciente e avaliando laboratorialmente a resposta às medidas comportamentais. Sua duração pode variar de semanas a meses, dependendo da quantidade de ferro em excesso e da tolerância do doente ao tratamento (GALINDO et al., 2016).

Após atingir os valores adequados de Ferritina e ST, a concentração da hemoglobina circulante precisa ser mantida dentro dos valores de normalidade, e a flebotomia deve ser realizada em intervalos apropriados, a fim de se manterem os valores de Ferro Sérico entre 100 e 200 ng/mL, e os de ST entre 20% e 30%. Para isso recomenda-se, em média, a realização anual de quatro a seis sangrias nos homens, e de duas a quatro nas mulheres, embora alguns indivíduos possam requerer um número maior do procedimento (VÉLIZ; RODRÍGUEZ, 2016).

O controle dos pacientes submetidos à flebotomia deve ser feito por meio de um hemograma, sempre antes de cada procedimento e por meio da dosagem da Ferritina Sérica e da ST após três ou quatro sangrias. Para os doentes com anemia e/ou que não toleram ou recusam a remoção do excesso de ferro por meio da flebotomia, pode-se optar pelo uso de medicamentos quelantes do ferro (HERKENHOFF; PITLOVANCIV; REMUAUDO, 2016).

Prognóstico

Tem-se demonstrado que o diagnóstico precoce e intervenções médicas podem mudar o prognóstico dos pacientes com HH e doenças associadas. Nos casos de triagem de insuficiência cardíaca (IC), a investigação da hemocromatose hereditária deve ser avaliada, pois esse diagnóstico é fácil e tem grande potencial de modificar drasticamente o prognóstico do paciente (IGLESIAS et al., 2018).

É importante destacar que exames complementares como a ressonância magnética cardíaca (RMC) pelo método T2, a dosagem de ferro, ferritina e saturação da transferrina auxiliam não só no diagnóstico, mas também funcionam como método para estratificação de risco dos pacientes. Podem também ser utilizados para acompanhamento da resposta ao tratamento da doença e estabelecimento do prognóstico do paciente (IGLESIAS et al., 2018).

Todavia a expectativa de vida de um portador de HH é semelhante ao indivíduo saudável de mesma idade e sexo, baseado no diagnóstico e tratamento antes da instalação da cirrose, visto que aumenta o risco de morte prematura por complicação de doença hepática crônica ou carcinoma hepatocelular e a mediana da sobrevida cai para 16 anos (CECIL et al., 2018; ZAGO et al., 2001).

Discussão

Dentre as doenças hereditárias autossômicas recessivas; a Hemocromatose é a mais comum, com maior prevalência na população europeia. A predominância da hemocromatose é observada no sexo masculino, com percentual de 92% dos casos, o que confere a literatura médica com o relato de caso, enquanto no sexo feminino corresponde a apenas 8%. Isso também se deve ao fator protetor que o sexo feminino possui, principalmente a menstruação que garante a excreção de ferro e a amamentação que confere ferro ao recém-nascido, reduzindo os níveis desse íon na mulher (FERREIRA et al., 2013).

De acordo com a literatura, tem sido definida como sobrecarga de ferro a presença de pelo menos duas constatações de saturação da transferrina iguais ou superiores a 50% em mulheres e 60% em homens; e/ou concentrações séricas de ferritina (normal: mulheres de 11-306,8 ng/mL e homens de 23,9-336,2 ng/mL) (BRASIL, 2013). Neste estudo, a dosagem inicial de ferritina do paciente foi de 7230

ng/mL, portanto o paciente apresentava claramente sobrecarga de ferro.

A sobrecarga de ferro pode ser classificada em primária ou secundária. Na primária, estão incluídas as alterações em genes de proteínas relacionadas à homeostase do ferro no organismo (CANÇADO et al., 2007). Sobrecarga de ferro secundária é observada em doenças congênitas ou adquiridas que cursam com anemia hemolítica e/ou eritropoese ineficaz e requerem múltiplas transfusões de hemácias, como ocorre em pacientes com talassemia beta maior, anemia falciforme e síndrome mielodisplásica; em doenças hematológicas (anemia sideroblástica, anemia de Fanconi) e doenças hepáticas (hepatite C, esteatoepatite não alcoólica, uso abusivo de bebidas alcoólicas) (CANÇADO et al., 2007).

Diante do resultado da genotipagem, que apontou mutações no gene HFE, e na ausência de evidências de doenças congênitas ou adquiridas, o paciente em estudo foi diagnosticado com sobrecarga de ferro primária.

Essa patologia está principalmente relacionada à mutação de três regiões gênicas no HFE: C282Y, H63D e S65C responsáveis por ocasionar o distúrbio do metabolismo do ferro.

A maioria dos pacientes com diagnóstico de HH é homocigoto para a mutação C282Y no gene HFE (C282Y/C282Y). Segundo vários autores, os pacientes com os demais genótipos (C282Y/H63D, H63D/H63D, H63D/WT, C282Y/WT, S65C/S65C, S65C/WT) são considerados portadores de HH desde que seja constatada a presença de sobrecarga de ferro (SIDDIQUE; KOWDLEY, 2012; PIETRANGELO, 2004). Dessa forma, tendo em vista a sobrecarga de ferro evidenciada no paciente em estudo e diante dos resultados da genotipagem, o paciente foi diagnosticado como portador de hemocromatose hereditária.

Cerca de 5% dos pacientes são heterocigotos C282Y/ H63D. O presente caso destaca por sua vez um paciente que apresenta heterocigose no gene HFE nas regiões C282Y/S65C, pouco descrita na literatura médica e ausência de mutação H63D.

De acordo com informações da Sociedade Brasileira de Hepatologia, a mutação S65C em heterocigose composta com C282Y pode resultar em acúmulo de ferro (BRASIL, 2013).

Portanto, os dados aqui apresentados nos permitem considerar que esta mutação deve ser recomendada em casos de história familiar e aconselhamento genético envolvendo indivíduos heterocigotos e homocigotos para a mutação S65C.

A correlação entre o aumento dos níveis de ferritina e a saturação da transferrina com lesão dos órgãos ainda é fraca na literatura. Apesar disso, os sintomas desenvolvem-se especialmente em homens com mutações para C282Y homozigóticas e concentrações séricas de ferritina superior a 1000 ng/mL. Assim, a propedêutica inicial do paciente com exames dos quais se destacavam ferritina, ferro sérico e saturação de transferrina foi complementada através da ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética do abdome para confirmar a suspeita de depósito de ferro.

Mesmo que não haja essa correlação direta nos estudos médicos, a patologia e o acometimento da doença no indivíduo são dependentes do grau de sobrecarga de ferro. A Associação Europeia de Hematologia sugere, ainda, que ao se observar níveis de ferritina excedentes a 1000 ng/mL, deve ser realizada biópsia hepática, com a finalidade de avaliar o dano hepático, o que por sua vez não foi realizado no paciente (OLIVEIRA et al, 2013; IGLESIAS, et al., 2018).

De acordo com Oliveira (2013), raramente diagnosticam-se pacientes doentes antes dos 20 anos de idade. Todavia o acúmulo de ferro e sua manifestação ocorrem entre a 2ª e 3ª décadas de vida, com comprometimento funcional antes dos 30 anos. Geralmente esses pacientes são diagnosticados após os 40 anos de idade, devido a anos de acúmulo de deposição de ferro nos órgãos parenquimatosos. Neste relato houve descoberta acidental de sobrecarga de ferro aos 32 anos de idade. Porém é comum na literatura o relato de casos de pacientes com alterações laboratoriais do Índice de Saturação de Transferrina (IST), Ferritina Sérica (FS) e outros marcadores, seguidos de propedêutica para HH, diagnosticando-se esta patologia, ainda assintomática (MESTRE; RODRIGUES; CARDOSO, 2015; IGLESIAS, et al., 2018).

Os sinais e sintomas das doenças de acúmulo de ferro são pouco sensíveis e pouco específicos. Apesar de HH ser considerada uma doença hepática, ela é uma desordem genética com envolvimento sistêmico. A tríade clássica da doença (cirrose hepática, pele bronzeada e diabetes) é rara em adultos, decorrente do aumento dos diagnósticos precoces, correlacionando ao achado fortuito do caso. A apresentação clínica mais comum em paciente de meia idade é fadiga, astenia e artralgia, às vezes em associação com hepatomegalia e níveis ligeiramente elevados de aminotransferases (as enzimas hepáticas podem estar em níveis normais, mesmo nos casos de doença avançada; ao contrário do relato mostrou, houve alteração dos marcadores hepáticos com níveis elevados de saturação de transferrina)

(AYMONE et al., 2013).

A flebotomia (sangria terapêutica) é o tratamento padrão para pacientes com HH e tem sido utilizada por mais de 60 anos; essa conduta é eficaz na redução de morbidade e mortalidade dos pacientes. No presente estudo, a flebotomia foi de fato a estratégia mais eficiente na redução dos níveis de ferritina. Entretanto novas terapias baseadas na hepcidina podem tornar-se, no futuro, um potencial tratamento associado à flebotomia na fase de indução, ou até um substituto na fase de manutenção. (ADAMS et al., 2018).

O paciente apresentado no caso clínico foi diagnosticado com colelitíase, contudo foram feitas pesquisas na literatura em sites como scielo, pubmed e cochrane library em que não foram encontrados artigos que fazem associação entre a colelitíase e a HH. Apesar da não associação da HH com colelitíase, durante a pesquisa foi encontrada associação com outras doenças, como a cirrose. Segundo Marques et al., (2013), os pacientes diagnosticados com HH possuem risco aumentado para cirrose, fator predisponente para carcinoma hepatocelular.

Paradoxalmente, a hemocromatose é uma doença subdiagnosticada na população geral e superdiagnosticada em pacientes com sobrecarga secundária de ferro. Podem-se classificar as abordagens diagnósticas mais avançadas em termos de testes laboratoriais e exames de imagem, em especial a ressonância magnética nuclear e a ultrassonografia. É importante a difusão dos conhecimentos acerca desta patologia, uma vez que o diagnóstico precoce é essencial na minimização do acometimento da doença, que tem controle complexo após instaladas as maiores gravidades no doente (MESTRE; RODRIGUES; CARDOSO, 2015).

Conclusão

Apesar da alta prevalência, a HH ainda é pouco conhecida e, no Brasil, são escassos os registros sobre a relação das mutações, manifestação clínica ou sua frequência na população. Os sintomas são inespecíficos e, em geral, surgem após os 40 anos. É uma doença que causa considerável morbimortalidade, 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. Sendo assim, é necessário mais incentivo em estudos genéticos e divulgação da doença.

Destaca-se a importância do duplo heterozigoto S65C/C282Y, pouco relatado e ainda pouco valorizado cientificamente. Os resultados foram de suma importância para a conduta clínica e terapêutica.

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS ASSOCIATED WITH HFE GENE: CASE REPORT

Abstract

Introduction: Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive genetic disease characterized by increased iron absorption by the gastrointestinal mucosa and progressive agglutination of this metal in different organs such as the heart, pituitary, gonads, pancreas and liver, with subsequent structural and functional damage. **Objective:** To describe a case report on a patient with Hereditary Hemochromatosis, as well as its phenotypic characteristics and its clinical evolution, together with a brief review of the literature. **Case report:** Adult patient, 32 years old, male, leucoderm, hypertensive, hypercholesterolemic. In 2011, to begin therapy with simvastatin, he underwent laboratory tests that showed altered levels of lipid profile and liver enzymes. Imaging tests were performed, which involved cholelithiasis, hepatic steatosis and mild iron overload in the hepatic parenchyma (60 micromol/g). Tests related to iron kinetics were requested, and serum ferritin levels were found to be greatly increased (7230 ng/mL). Laparoscopic cholecystectomy was performed as a surgical treatment and after recovery was referred to the hematology service. As therapy, started weekly phlebotomy sessions with a significant reduction in ferritin levels, although still elevated (560 ng/mL). The hypothesis of iron overload due to genetic factors was raised. To verify the etiology, a genetic test was performed for Hereditary Hemochromatosis, which detected mutations of the double heterozygous genotype in the HFE gene in the C282Y and S65C regions confirming the diagnosis. Phlebotomy sessions followed quarterly for a period of 3 years. As a complementary form, a restricted diet of vitamin C, red meat and alcohol, associated to lifestyle changes and regular physical activity was established. Currently, ferritin levels are normal, as are liver enzymes. **Conclusion:** Despite the high prevalence, HH is still little known, and in Brazil, there are few records on the relation of mutations, clinical manifestations or their frequency in the population. Therefore, more encouragement is needed in genetic studies and disclosure of the disease.

Keywords: Hereditary hemochromatosis. Iron overload. Genetic studies.

Referências

- ADAMS, P., et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. **Jornal Hepatology International**. v. 12, n. 2, p. 83-86, 2018.
- AGUIAR, K. M. et al. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à Hemocromatose Hereditária. **Revista Biotemas**. v. 27, n.1, p. 133-142, 2014.
- AYMONE, W. C. et al. Hemocromatose hereditária. **Jornal Brasileiro de Hematologia**. v. 101, n. 6, p. 27-33, 2013.
- BARBOSA, F. B. et al. Hemocromatose simulando Artrite Reumatoide: relato de caso. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 54, n. 1, p. 62-64, 2015.
- BARTON, J. C. et al. Cirrhosis in Hemochromatosis: Independent Risk Factors in 368 HFE p.C282Y Homozygotes. **Annals of Hepatology**. v. 17, n. 5, p. 871-879, 2018.
- BITTENCOURT, P. L. et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. **Braz J Med Biol Res**. v. 35, n. 3, p. 329-235, 2002.
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro. **Portaria SAS/MS**. n 1.324, de 25 de novembro de 2013.
- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.
- CANÇADO, R. D. et al. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 29, n. 4, p. 351-60, 2007.
- CASTILHOS, A. C. et al. Hereditary hemochromatosis: study of laboratory alterations related to polymorphism. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 53, n. 4, p. 227-231, July/Aug. 2017.
- CECIL, L. G. et al. Sobrecarga de ferro (Hemocromatose). In: **Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. 25 ed. Cap. 219, p. 1576-1581.
- FELIPOFF, A. L. et al. Ingesta de hierro y gen HFE en varones adultos de Buenos Aires. **Fundación Revista Medicina Buenos Aires**. v. 77, n. 6, p. 458-464, 2017.
- FERREIRA, M. P. et al. Hemocromatose – importância na identificação precoce e investigação clínica pelos exames de rotina. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 35, p. 41-244, 2013.
- FEDER, J. N. et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. **Nat Genet**. v. 13, n. 1, p. 399-408, 1996.
- GALINDO, J. L. et al. Secondary erythrocytosis due to hypoxemia as prognosis in exacerbated chronic pulmonary diseases. **Revista de la Facultad de Medicina**. v. 64, n. 3, p. 485-491, 2016.
- GERHARD, G. S.; PAYNTON, B. V.; DI STEFANO, J. K. Identification of Genes for Hereditary Hemochromatosis. **Methods Mol Biol**. v. 1706, n. 1, p. 353-365, 2018.
- GOLFEYZ, S.; LEWIS, S.; WEISBERG, I. S. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. **Expert Ver Gastroenterol Hepatol**. v. 12, n. 8, p. 767-778, 2018.
- GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. vol.30, n.5, pp.390-397, 2008.

HERKENHOFF, M. E.; PITLOVANCIV, A. K.; REMUALDO, V. R. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene in patients from São Paulo and Southern Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia Medica e Laboratorial**. v. 52, n. 1, p. 21-24, 2016.

IGLESIAS, C. P. K. et al. Hemochromatosis: Reversible Cause of Heart Failure. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. v. 31, n.3, p. 308- 311, 2018.

JING, L. et al. Heparin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. **Copyright Wolters Kluwer Health, Medicini (Baltimore)**. v. 95, n. 14, e. 3150, 2016.

KONTOGHIORGHE, C, N; KONTOGHIORGHES, G, J. New developments and controversies in iron metabolism and iron chelation therapy. **World Journal of Methodology**. v.6, n.1, p.2-21, 2016.

LONGO, D. L. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

MARQUES, M.; et al. Colangiocarcinoma em doente com hemocromatose hereditária. **Jornal Português de Gastroenterologia**. v. 20, n. 1, p. 41-44, 2013.

MESTRE, T.; RODRIGUES, A. M.; CARDOSO, J. Hemocromatose Hereditária do tipo 1 e Porfíria Cutânea Tarda - relato de caso de um doente heterozigoto composto para as mutações C282Y e H63D. **Revista SPDV**. v. 73, n. 3, p. 379-382, 2015.

MICHEL, H. About genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis. **Ann Biol Clin**. Paris, v. 76, n. 2, p. 131, 2018.

NEMETH E. et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science**. 306(5704):2090-3, 2004.

NUCIFOFRA, E. M. Heparin: the key of iron metabolism. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**. La Plata, v. 51, n. 3, p. 375-378, Set, 2017.

OLIVEIRA, F. M. et al. Avaliação de casos clínicos de hemocromatose em pacientes acompanhados na Fujiday Clinic de Fortaleza, Ceará: estudo retrospectivo no período de 2000 a 2012. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 35, n. 1, p. 41-244, 2013.

PAPADAKIS, M. A. et al. **Current Medical Diagnosis and Treatment 2017**. 56th ed. New York; McGraw-Hill, 2017.

PETRONI, R. C. et al. Ferritin light chain gene mutations in two Brazilian families with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. **Revista do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**. São Paulo, v. 15, n. 4, p. 492-495, 2017.

PIETRANGELO, A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. **N Engl J Med**. v. 350, n. 23, p. 2383-97, 2004.

PIVATO, L. S. et al. Hemocromatose Hereditária: a importância do diagnóstico e do tratamento precoce. **Revista Thêma et Scientia**. v. 6, n. 2, p. 207-214, 2016.

SANTOS P. C. J. L. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 31(3):192-202, 2009.

SIDDIQUE, A.; KOWDLEY, K. V. Review article: the iron overload syndromes. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford. 35(8):876-93, 2012.

SIVAKUMAR, M.; POWELL, L. W. Management of human factors engineering-associated hemochromatosis: A 2015 update. **World Journal Hepatology**. v. 8, n. 8, p. 2-7, 2016.

SOUTO, N. R. L.; PUGLIESI, P. R.; LOPES, I. C. R. Hemocromatose Hereditária: revisão de literatura.

Revista Médica de Minas Gerais. v. 26, n. 1791, p. 1-7, 2016.

TAVARES, A. H. J.; HENRIQUE, P. M. Hemocromatose Hereditária associada ao gene HFE: relato de caso. **Revista da UIIPS.** v. 3, n. 2, p. 225-235, 2015.

VÉLIZ, M. A.; RODRÍGUEZ, R. R. Metabolic liver diseases. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.** La Plata, v. 50, n. 4, p. 583-608, 2016.

WAHLBRINK, D. et al. Características da Hemocromatose: uma revisão narrativa. **Revista Saúde (Santa Maria).** v. 1, n. 1, p. 25-36, 2016.

WAHLBRINK, D. et al. Perfil de pessoas com hemocromatose atendidas em um centro hemoterápico do Vale do Taquari/RS, de 2008 a 2012. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde, Hygeia.** v. 13, n. 24, p. 189-198, 2017.

ZAGO, M. A. et al. **Doenças relacionadas à sobrecarga de ferro.** In: Hematologia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, cap. 24, p.232-237, 2001.