



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

Centro de Ciências da Saúde

CURSO DE MEDICINA

MAIANA MOURA SARAIVA
VICTOR MOREIRA ARRUDA

**HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO
CLÍNICO E REVISÃO DA LITERATURA**

Belém-Pará
2009

MAIANA MOURA SARAIVA
VICTOR MOREIRA ARRUDA

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO CLÍNICO E REVISÃO
DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção de grau
em Medicina pela Universidade
Federal do Pará.

Orientador: Prof. Msc. Maria do
Socorro de Oliveira Cardoso.

Belém-Pará

2009

**MAIANA MOURA SARAIVA
VICTOR MOREIRA ARRUDA**

**HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO CLÍNICO E
REVISÃO DA LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina
pela Universidade Federal do Pará.**

BANCA EXAMINADORA:

Orientador

Nome/Instituição

Nome/Instituição

Julgado em: ____ / ____ / ____.

Conceito: _____

AGRADECIMENTOS

A Deus que sempre iluminou a nossa caminhada.

A todos os nossos familiares e amigos pelo apoio e colaboração.

A nossa Orientadora Prof. MSc. Maria do Socorro de Oliveira Cardoso, pelo estímulo e atenção que nos concedeu durante este trabalho.

Aos funcionários do Setor de Prontuários da Fundação HEMOPA.

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

Resumo

O trabalho relata o caso de um paciente portador de Hemocromatose Hereditária (HH) que está se beneficiando do diagnóstico precoce e da realização de sangrias semanais associado à deferoxamina, o que reduziu muito a impregnação de ferro nos tecidos e órgãos diminuindo a quantidade de complicações inerentes a própria doença. A Hemocromatose Hereditária é uma enfermidade de transmissão autossômica recessiva na maioria das vezes sendo causada por uma mutação no gene associado à Hemocromatose Hereditária (HFE) que causa um distúrbio no armazenamento do ferro resultando no depósito de quantidades excessivas desse elemento nas células parenquimatosas. Clinicamente, caracteriza-se por sinais e sintomas inespecíficos que não apontam para nenhum órgão ou sistema específicos e que dependem do grau de sobrecarga de ferro como fadiga, fraqueza, artropatia difusa, impotência sexual, dor abdominal, perda de peso e pigmentação cutânea. O diagnóstico se baseia em critérios clínicos, laboratoriais, histopatológicos e até genéticos além de teste de screening em familiares de pacientes sabidamente portadores de HH. Como conduta terapêutica, a atitude mais objetiva é a depleção dos estoques de ferro corporais através de sangrias periódicas nos hemocentros associada a medidas alimentares como evitar alimentos com alto teor de ferro ou que potencializem sua absorção e medidas medicamentosas como o uso de deferoxamina que é um agente quelante desse metal. Então o presente estudo destaca a importância da alta suspeição clínica para o diagnóstico uma vez que, quanto mais precoce for instituído o tratamento, menores vão ser as complicações provenientes da doença.

Palavras-chave: Hemocromatose hereditária, estoques de ferro, sangrias.

Abstract

The work tells the case of a carrying patient of Hereditary Hemochromatosis (HH) that it is if benefiting of the precocious diagnosis and the accomplishment of weekly bleedings associated to the Chelation therapy, what very reduced the impregnation of iron in fabrics and agencies diminishing the amount of inherent complications the proper illness. The Hereditary Hemochromatosis is a autossomal recessive disease most of the time being caused for a mutation in gene associated to Hereditary Hemochromatosis (HFE) that cause a riot in the storage of the iron resulting in the deposit of extreme amounts of this element in the parenchymal cells. Clinically, one characterizes for signals and unspecified symptoms that do not point with respect to no specific agency or system and that they depend on the degree of iron overload as fatigue, weakness, diffuse arthropathy, impotence, abdominal pain, weight loss and skin pigmentation. The diagnosis if bases on clinical, laboratory studies, histologic criteria and until genetic beyond test of screening in known familiar carrying patients of HH. As therapeutical behavior, the attitude most objective is the depletion of the corporal supplies of iron through periodic bleedings in the Blood Center associated the alimentary measures as to prevent foods with high text of iron or that its absorption and medical measures increased as the deferoxamine mesylate use that is a chelation agent of this metal.

Key words: Hereditary Hemochromatosis, supplies of iron, bleedings.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig. 1: Metabolismo do ferro	20
Fig. 2: Lâmina de corte histopatológico hepático mostrando hemossiderina em zona 1 de hepatócitos	28
Fig. 3: Lâmina de corte histopatológico hepático mostrando acúmulo panlobular de hemossiderina na HH tipo 1	29
Fig. 4: Lâmina de corte histopatológico hepático mostrando acúmulo de ferro em fígado cirrótico na HH tipo 1	30
Fig. 5: Lâmina de corte histopatológica hepático mostrando macrófagos de hemossiderose secundária a transfusão	31
Fig.6: Lâmina de corte histopatológico hepático mostrando focos de ferro na HH	31
Fig. 7: Evolução da ferritina sérica	60
Fig. 8: Evolução das transaminases hepáticas	60
Fig. 9: Evolução da hemoglobina e hematócrito	61
Fig.10: Evolução da glicemia de jejum	62

LISTA DE ABREVIATURAS

- ALT – Alanina Aminotransferase
AST – Aspartato Aminotransferase
CHC – Carcinoma hepatocelular
DMT1 – Transportador de metal divalente
DNA- Ácido desoxirribonucleico
EUA – Estados Unidos da América
HLA – Antígenos leucocitários humanos
HFE – Gene associado à Hemocromatose Hereditária
HH – Hemocromatose Hereditária
IRP-1 – Proteínas regulatórias de ferro citosólico
IRE – Elemento ferro responsivo
IST – Índice de Saturação de Transferrina
NADP – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
Nramp – Proteínas transportadoras de ferro
RNA m – Ácido ribonucléico mensageiro
TfR- Receptor para transferrina
TF – Transferritina
TOF - Transplante ortotópico de fígado
VHC – Vírus da Hepatite C

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1. Definição	12
2.2. Metabolismo do Ferro	15
2.2. Patogenia	23
2.3. Histopatologia	27
2.4. Manifestações clínicas	33
2.5. Diagnóstico clínico	35
2.6. Diagnóstico laboratorial	37
2.7. Diagnóstico diferencial	41
2.8. Tratamento	43
2.9. Prognóstico	46
3. OBJETIVO	49
4. PACIENTE E MÉTODO	50
5. RELATO DE CASO	51
6. DISCUSSÃO	63
7. CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
APÊNDICES	76

1. INTRODUÇÃO

Hemocromatose é uma doença causada pela sobrecarga de ferro no organismo, que, quando atinge determinado limiar, determina lesão em vários órgãos (FIGUEIREDO, 1999).

Hemocromatose hereditária (HH) é considerada a doença monogênica de maior prevalência em populações caucasianas (brancas). Sua herança é autossômica recessiva e sua prevalência é de aproximadamente 2 a 4 acometidos (homozigotos) por mil habitantes, o que a torna uma das doenças genéticas mais freqüentes em várias populações, como as do Canadá, EUA, França, Inglaterra, Alemanha, Portugal, entre outras. Os heterozigotos representam cerca de 10% dos indivíduos caucasóides dessas populações (FIGUEIREDO, 1999).

A prevalência da Hemocromatose hereditária na população brasileira, que apresenta elevada mistura racial, é desconhecida, apesar de a percentagem de descendentes de italianos e espanhóis ser muito elevada no sul do Brasil (MARTINELLI, 2005). No Brasil, os estudos de prevalência da HH são ainda muito escassos, porém apontam para uma freqüência de heterozigotos de 4% a 7% da população (FIGUEIREDO, 1999).

O aumento da absorção de ferro na Hemocromatose Hereditária resulta em complicações sérias como a cirrose, carcinoma hepatocelular, diabetes, e doenças cardíacas, todas com um impacto direto sobre a expectativa de vida (MARTINELLI, 2005).

As mulheres são "protegidas" da doença pelas menstruações, que retardam o acúmulo de ferro, mesmo nas homozigotas. Por esta razão, a doença é muito mais freqüente em homens que em mulheres na razão de aproximadamente 10:1 (FIGUEIREDO, 1999).

O ferro é vital para todos os organismos vivos pela sua participação em múltiplos processos metabólicos essenciais, incluindo o transporte de oxigênio, síntese de DNA e transporte de elétrons (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O equilíbrio de ferro no corpo é cuidadosamente regulado para assegurar que a absorção compense as perdas corporais deste elemento. Ao contrário de outros metais, o ferro é altamente conservado pelo organismo. Seu excesso pode ser excretado somente em processos lentos de descamação epitelial, de secreções intestinais e sangramento menstrual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Toxicidade pode ocorrer tanto por uma dose única e excessiva de ferro quanto por acúmulo crônico proveniente de dieta, uso inadequado de sais de ferro ou transfusões sanguíneas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

As principais situações clínicas associadas à sobrecarga de ferro são a hemocromatose hereditária e hemossiderose secundária. Esta última situação está relacionada a transfusões crônicas e/ou hipertransfusão, levando a sobrecarga de ferro, ocorrendo principalmente na talassemia maior, mas também em outras situações clínicas como anemia falciforme, anemia aplásica refratária, síndromes mielodisplásicas refratárias e leucemias agudas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, estabeleceu o Protocolo: Clínicas e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Sobrecarga de Ferro, que contém critérios de diagnóstico e tratamento, racionalização da suspensão dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, regulamentação de suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabelecimento de mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, visando garantir assim a prescrição segura e eficaz.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DEFINIÇÃO

A primeira descrição clínica de glicosúria, cirrose e hiperpigmentação da pele foi feita por Trousseau. Em 1889, Reckinghausen foi o primeiro a usar o termo hemocromatose. No ano de 1976, Simon e colaboradores demonstraram que o gene responsável se encontrava na região do HLA do cromossomo 6, sendo a herança de transmissão autossômica recessiva na maioria dos pacientes, sendo causada por mutação no gene HFE, que se localiza no braço curto do cromossomo 6 (GARRIDO et al, 2003).

Harrison (1999) define a hemocromatose como um distúrbio comum do armazenamento de ferro, resultando no depósito de quantidades excessivas desse elemento nas células parenquimatosas.

Kumar, Abbas e Fausto (2005) definem a doença como sendo um acúmulo excessivo de ferro no organismo, o qual se deposita principalmente em órgãos parenquimatosos como o fígado e o pâncreas.

A hemocromatose eventualmente pode ser idiopática, porém é mais freqüente ser secundária a uma excessiva absorção de ferro ou à introdução de ferro no organismo, tais como, múltiplas transfusões, shunts portocava, anemia sideroblástica, mielofibrose; além disso, é descrita a transmissão por um gene autossômico dominante ou com penetrância variável, sendo comum nesses casos a história familiar (FUJIKI, 1993).

Souza, Carvalho-Filho e Chebli (2001) afirmam que o termo hemocromatose se refere às doenças nas quais há um aumento progressivo nos estoques corpóreos de ferro, o que ocasiona sua deposição nas células parenquimatosas do coração, hipófise, gônadas e outros órgãos além de pâncreas, fígado, com posterior dano estrutural e funcional destes.

De acordo com Kumar, Abbas e Fausto (2005) existe hemocromatose hereditária e hemocromatose secundária, a primeira é um distúrbio herdado, recessivo e homocigoto e a segunda é uma forma adquirida com fontes conhecidas do excesso de ferro.

A hemocromatose hereditária é classificada como uma doença de herança autossômica recessiva, e caracteriza-se como doença primária por acúmulo de ferro, sendo mais comum em caucasianos do norte europeu (MARTINS et al, 2006).

Segundo Brissot (2006), o termo hemocromatose envolve uma variedade de síndromes de sobrecarga de ferro crônicas de origem genética. Para a identificação das respectivas mutações gênicas, a classificação a seguir – principalmente baseada nas propostas do projeto de Herança Mendelianas no homem catalogadas na rede de computadores (OMIM) - propõe:

1. Hemocromatose associada ao gene HFE é a forma mais freqüente, representando mais que 90% dos casos de hemocromatose. Há relação da mutação do gene HFE e a hemocromatose “clássica” do adulto (PIETRANGELO, 2004) (também chamada de hemocromatose tipo I). Afeta somente as populações caucasianas. (BRISSOT, 2006)

2. A Hemocromatose Juvenil (também chamada de tipo 2), é uma forma de Hemocromatose Hereditária menos comum que a forma adulta e se apresenta sob duas formas: tipo 2A e tipo 2B (AQUILAR-MARTINEZ, SCHVED, BRISSOT, 2005). Resulta de mutações no gene hemojuvenil (HJV) (PAPANIKOLAOU et al , 2004) (tipo 2A), é autossômica recessiva , e em sua apresentação clínica , há deposição de ferro no coração antes de 30 anos de idade, resultando em risco para insuficiência cardíaca e potencial hipogonadismo. Esta mutação no gene Hemojuvenil tem como função ser regulador da hepcidina (CELEC, 2005) ou do gene da hepcidina (HAMP) (ROETTO et al, 2003) (tipo 2B), é também autossômica recessiva, e fenotipicamente similar a HH-HFE (AQUILAR-MARTINEZ, SCHVED, BRISSOT, 2005) .

A hemocromatose neonatal não é genética, não está relacionada às formas adulta ou juvenil de HH, e permanece com a patogênese incerta. A Hemocromatose neonatal

representa a segunda ou terceira causa de perda fetal tardia ou horas a semanas após o nascimento, com falência hepática e frequentemente generalizada (BATTS, 2007).

3. Hemocromatose associada ao receptor de Transferrina 2 (TFR) (= hemocromatose tipo 3) é causada por mutações no gene TFR2 (ROETTO et al, 2003; CAMASCHELLA, 2000). É clinicamente similar a hemocromatose associada ao gene HFE (BRISSOT, 2006).

4. Doença da ferroporritina resulta de mutações do gene da ferroporritina (SLC40A1) (MONTOSI et al ,2001 ; PIETRANGELO,2004). É também chamada de hemocromatose tipo 4 e pode ser subdividida em 2 formas: subtipo “A”, caracterizada por baixa saturação de transferrina e deposição de ferro em macrófago, e subtipo “B”, que é semelhante a Hemocromatose associada a HFE com alta saturação de transferrina e deposição hepática de ferro (BRISSOT,2006).

5. Outra forma rara de sobrecarga de ferro genética – associada a mutações no gene da ceruloplasmina (MIYAJIMA et al, 2003) (com apresentação hematológica ou neurológica), o gene da transferrina (atransferrinemia, expresso por anemia com severa deficiência de ferro e sobrecarga de ferro parenquimatosa) (BEUTLER et al, 2000), ou recentemente, no gene DMT 1 (transportador de metal divalente 1) (MIMS et al,2005), também são responsáveis por anemia ferropriva e excesso de ferro hepático – tem sido relatado.

A hemocromatose secundária se apresenta em pacientes com anemia crônica e que tenham recebido múltiplas transfusões, sendo outras causas menos comuns o déficit congênito de transferrina, ingesta excessiva de ferro, porfiria cutânea tardia assim como complicação de derivação portocava. Nos casos de sobrecarga secundária, os depósitos de ferro vão se acumular primeiro nas células de Kupffer e posteriormente nos hepatócitos (GARRIDO, 2003). Sobrecarga de ferro secundária ocorre quando há estímulo para aumento de absorção do ferro do trato gastrointestinal, o que independe da HH (BOTTOMLEY, 1998).

Existem indivíduos que não demonstram evidências fenotípicas da doença e eles têm, portanto um prognóstico não esclarecido. A subclassificação de pacientes baseado em dados genéticos e fenótipos classifica: (1) susceptibilidade genética, (2) análise

sobre ferro no organismo,(3) e seus sintomas. Os indivíduos com síndrome de sobrecarga de ferro podem ser subclassificados em quatro grupos distintos: (1) predisposição com ou sem anormalidades genéticas, (2) sobrecarga de ferro sem sintomas clínicos, (3) sobrecarga de ferro com sintomas iniciais, e (4) sobrecarga de ferro com órgãos acometidos pela mesma. Este sistema de classificação tem se tornado comum para pacientes que tem HH não relacionada ao HFE (HARRISON e BACON, 2003).

2.1.1. Metabolismo do ferro

O ferro caracteriza-se por ser um metal de transição e a extensão de sua utilização biológica está na capacidade de existir em diferentes estados de oxidação, formar muitos complexos, além de agir como um centro catalítico para diversas funções metabólicas. Presente na hemoglobina, este mineral é de fundamental importância para o transporte de oxigênio e dióxido de carbono, essenciais à respiração celular aeróbica, além de participar de componentes de numerosas enzimas celulares, importantes para o funcionamento do sistema imunológico, assim como dos citocromos que são indispensáveis para a produção de energia, de enzimas no ciclo do ácido cítrico, ribonucleotídeo redutase e NADPH redutase e, ainda, na síntese de dopamina, serotonina, catecolaminas e, possivelmente, do ácido gamaaminobutírico e na formação de mielina (CARVALHO et al, 2006)

Atualmente, também se pode estabelecer que o ferro esteja envolvido nas reações de conversão do beta-caroteno para a forma ativa da vitamina A, fato esse que explica, em parte, a importante interação entre estes nutrientes (QUEIROZ e TORRES, 2000).

Segundo Oliveira (2007), o ferro é suficientemente balanceado entre os componentes funcionais, complexos estocados, transportes quelados, ingestão e excreção. A absorção do ferro é uma importante etapa no processo do controle dos níveis de ferro corporal, porque não existe uma via específica para excreção do ferro do organismo. Sua eliminação pode ocorrer somente por renovação de tecidos que não são

reutilizados como células de epiderme e mucosa gastrointestinal, menstruação e outras perdas sanguíneas (DEVLIN, 2002).

O ferro encontra-se ligado à globina como hemoglobina (no sangue), à mioglobina (no músculo), além do ferro do depósito na forma de ferritina e hemossiderina, e do ferro circulante ligado à transferrina (VERRASTRO, 2006).

O ferro pode ser encontrado sob 2 formas: ferrosa (Fe^{++}) e férrica (Fe^{+++}) e seu conteúdo corpóreo é de 3 a 5g, sendo que parte desempenha funções metabólicas e oxidativas (70% a 80%) e outra encontra-se sob a forma de armazenamento como ferritina e hemossiderina no fígado, baço e medula óssea (20% a 30%) (QUEIROZ e TORRES, 2000).

Sabe-se que são duas as vias de absorção do ferro: uma heme e outra não heme. O ferro ligado à heme é proveniente de fontes de alimentos de origem animal (hemoglobina, mioglobina e outras heme proteínas), e além de ser bem absorvido, devido a sua alta biodisponibilidade, melhora a absorção do pool de ferro não heme (QUEIROZ e TORRES, 2000).

O ferro é transportado e estocado por proteínas específicas (transferrina, lactoferrina, ferritina e hemoproteínas) (FERRALI et al, 1992). Transferrina sérica é a transportadora do ferro no sangue e se liga no ferro na forma férrica com alta afinidade (PONKA et al, 1998). Em condições fisiológicas, somente 30% da transferrina está saturada com ferro (PANTOPOULOS e HENTZE, 2000).

O ferro não heme existe principalmente na forma oxidada (férrica) que não é biodisponível e deve ser reduzido a ferroso, para ser transportado através do epitélio intestinal. A redução do íon férrico para ferroso ocorre no enterócito principalmente pela ferri-redutase (Dcytb), presente na borda em escova do duodeno. O transporte do ferro ferroso através da membrana apical do enterócito ocorre pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1). O ferro absorvido pode ser estocado intracelularmente como ferritina ou liberado para a circulação pela ferroportina, um transportador basolateral, e é então oxidado pela hefaestina, uma cobre-oxidase, e então ligado à transferrina (FLEMING et al, 2005).

O ferro heme é absorvido no enterócito por receptor específico, uma vez internalizado é liberado do heme por uma heme-oxigenase e então estocado ou transportado do enterócito por mecanismo similar ao do ferro iônico (SIAH et al,2005).

Ferroporritina é também a mediadora do transporte do ferro para fora do hepatócito (ABBOUD et al, 2000) o qual é oxidado pela ceruloplasmina e liga-se a transferrina (RANDELL et al,1994).

Segundo Verrastro (2006) uma vez ingerido, o ferro é absorvido ao nível do duodeno. A melhor forma de absorção é a do ferro ligado ao heme, porém os compostos inorgânicos também são bem absorvidos. Estes devem ser transformados de sais ferrosos para férricos, no nível do estômago, pela ação do suco gástrico. Quando ligado à heme, uma pequena porção pode ser absorvida pela mucosa intestinal e passar diretamente para o plasma. O ferro é absorvido pelas células da mucosa e é transportado para a corrente sanguínea onde se liga à transferrina (siderofilina), proteína plasmática transportadora de ferro. O mecanismo fisiológico modula a absorção e a excreção do ferro pela mucosa, bem como sua passagem para o plasma. As secreções gástrica, pancreática e biliar influem na absorção do ferro, embora ainda haja discordância nos estudos já realizados.

Segundo Guyton (2002), quando o ferro é absorvido pelo intestino delgado, combina-se imediatamente no plasma sanguíneo com uma beta-globulina, a apotransferrina, para formar a transferrina, e é, então, transportado no plasma. O ferro está frouxamente ligado a transferrina e, por conseguinte, pode ser liberado para qualquer célula, em qualquer ponto do organismo.

O excesso de ferro no sangue é depositado em todas as células do corpo, porém, particularmente nos hepatócitos e, em menor quantidade nas células retículo-endoteliais da medula óssea (GUYTON, 2002).

No citoplasma da célula, o ferro combina-se, principalmente, com a apoferritina, formando a ferritina. Essa molécula pode combinar-se com pequenas ou grandes quantidades de ferro, essa ferritina é denominada de ferro de depósito (GUYTON, 2002). Para Ponka (1998), o excesso de ferro é seqüestrado pela ferritina, a principal proteína intracelular de estocagem do ferro. Esta, segundo Lobreàux (1993),

desempenha um papel chave na prevenção da toxicidade pois ela tem a habilidade de seqüestrar milhares de átomos de ferro em sua cavidade central, na forma solúvel, não tóxica e biodisponível .

Um dos mecanismos que apresenta relação com a regulação da absorção do ferro é quando praticamente toda a apoferritina no organismo está saturada com ferro, fica difícil a liberação do ferro da transferrina para os tecidos. Como consequência, a transferrina que normalmente está apenas um terço saturada com ferro, fica totalmente saturada e quase não aceita qualquer ferro novo proveniente das células mucosas do intestino. A seguir, como estágio final desse processo, o aparecimento de excesso de ferro nas próprias células mucosas deprime a absorção ativa do metal do lúmen intestinal. Outro mecanismo é quando o organismo já apresenta depósitos excessivos de ferro, o fígado diminui a velocidade de formação da apotransferrina, reduzindo assim a concentração dessa molécula transportadora de ferro no plasma e na bile (GUYTON, 2002).

A situação dos macrófagos pode ser mais complexa, pois estas células contêm múltiplas proteínas transportadoras de ferro que incluem Nramp 1 e 2 e ferroporritina. Durante a reciclagem do ferro a partir dos glóbulos vermelhos, os macrófagos fagocitam os eritrócitos e os lisam nos fagossomas. Ainda não se conhece com certeza como o ferro eritrocitário entra no citoplasma dos macrófagos, mas há evidências que seja através da ferroporritina associada à ceruloplasmina ferroxidada. Os macrófagos também podem incorporar o ferro da transferrina, transportando através da membrana endossomal via Nramp2 e incorporado nas ferroproteínas como a ferritina (BARRIOS E DELGAGO, 2004).

No citosol existem duas proteínas que respondem a alterações na concentração de ferro chamadas de proteínas reguladoras do ferro (IRPs), que se ligam ao mRNA conhecidos como elementos responsivos ao ferro (IREs). Quando os níveis intracelulares de ferro estão baixos, as IRPs ligam-se aos IREs presentes na região flanqueadora 5'' do mRNA da ferritina e na região flanqueadora 3'' do mRNA do receptor de transferrina, bloqueando a tradução do mRNA da ferritina e estabilizando o receptor de transferrina, prevenindo sua clivagem por uma endonuclease, favorecendo sua tradução (PONKA, 1999; KAUR e ANDERSEN, 2004). A presença de elementos responsivos ao ferro em regiões que codificam os mRNA da DMT-1 e ferroporritina

sugere que a expressão dessas proteínas pode ser susceptível a regulação pós-transicional pelos elementos responsivos ao ferro (GUNSHIN et al, 2001).

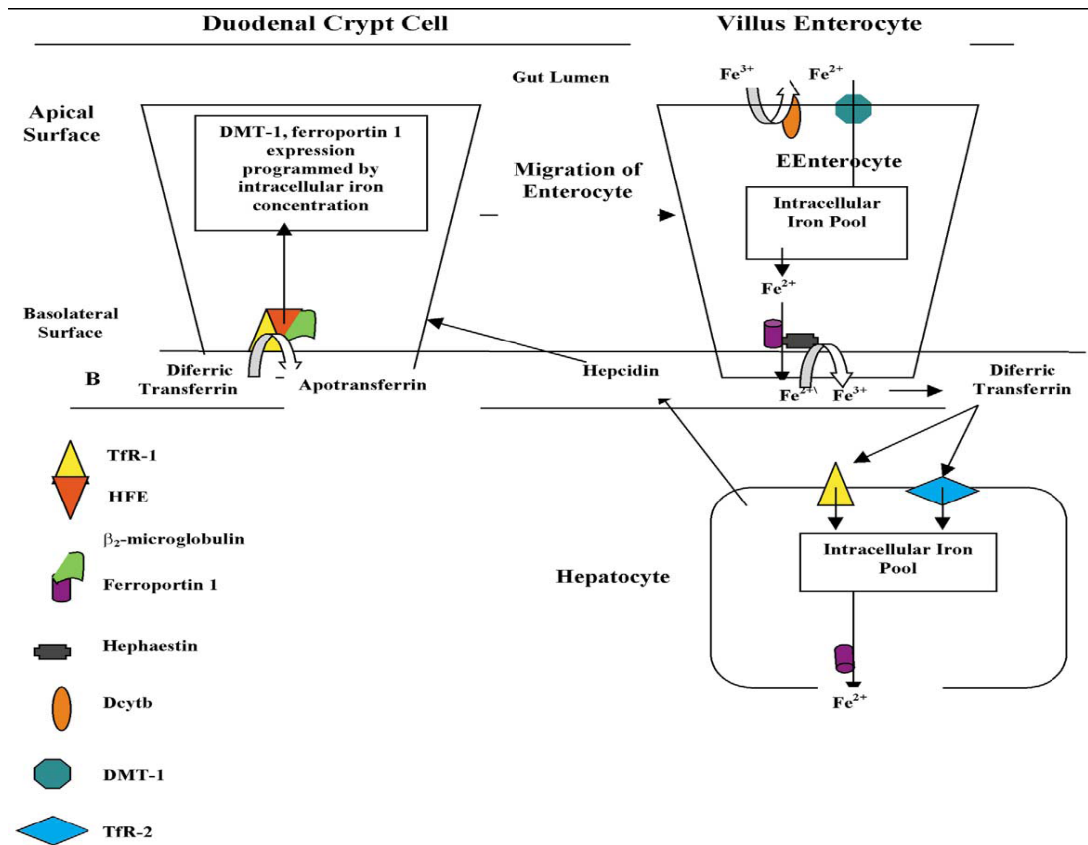
Hepatócitos servem como estocagem e reservatórios de ferro, captando ferro da dieta, via circulação porta e quando há aumento na demanda de ferro, libera este na circulação pela via ferroporritina. A liberação do ferro mediada pela ferroporritina, pelos enterócitos, hepatócitos e macrófagos é reconhecida como determinante importante na homeostase do ferro (OLIVEIRA, 2007).

Um peptídeo antimicrobiano foi identificado, denominado hepcidina, que representa outro forte candidato que estaria envolvido na etiologia de síndromes de sobrecarga de ferro (PARK, 2001), sua descoberta revelou um importante papel do hepatócito na sensibilidade do status do ferro corpóreo e a modulação da liberação celular do ferro mediada pela ferroporritina (OLIVEIRA, 2007).

Rueda (2003) diz que hepcidina pode ser a principal responsável pela absorção intestinal do ferro e sua utilização por macrófagos. A síntese de hepcidina por hepatócitos se inicia através da liberação de citocinas nos sinusóides hepáticos ativados por microorganismos e a saturação elevada de transferrina (GANZ, 2003).

Estudos sobre a homeostase do ferro nos últimos anos vêm descrevendo diversos genes e proteínas, entre eles a hepcidina que pode ser a principal responsável pelo controle da absorção intestinal de ferro e sua utilização pelos macrófagos. A síntese de hepcidina pelos hepatócitos se inicia com a liberação de citocinas pelos sinusóides hepáticos ativados por microorganismos ou pela saturação elevada de transferrina (GANZ, 2003).

Ganz (2003) e Lee (2001) afirmam que a hepcidina no sangue inibe a absorção de ferro no duodeno e sua liberação por macrófagos e sua eliminação urinária estaria aumentada em pacientes com sobrecarga de ferro, infecções e doenças inflamatórias além de se correlacionar com níveis séricos de ferritina que dispõem dos mesmos estímulos patogênicos: a inflamação e a sobrecarga de ferro.



Fonte: GANZ, 2003.

Figura 1. Absorção de ferro pela dieta ocorre principalmente pelos vilos das células duodenais, e estas células começam a absorção mediante migração das criptas para o ápice dos vilos. A regulação da absorção de ferro ocorre nas criptas das células duodenais que expressam TfR-1 e a proteína HFE. Os estoques de ferro corpóreo são sensibilizados pelas células das criptas embora a ação dos reguladores consista na transferrina diférrica circulante e hepcidina. A proteína HFE pode agir facilitando a passagem da transferrina pelas criptas das células. O ferro iônico na dieta requer redução da forma férrica para ferrosa para passar pelos vilos dos enterócitos. Isto é realizado pelo ferro redutase, Dcytb, localizada na superfície apical dos enterócitos duodenais e o ferro ferroso é então transportado por estas células via DMT-1. O ferro pode ser exportado através da membrana basolateral destas células via ferroportina 1, e durante este processo é oxidada por hephaestina da forma férrica e se liga a apotransferrina, formando a transferrina diférrica. Ambos receptores TfR-1 e TfR-2 podem mediar a passagem da transferrina por hepatócitos, enquanto o ferro deve ser transportado para fora dos hepatócitos via ferroportina 1. A hepcidina é um peptídeo cuja expressão é induzida pelo ferro nos hepatócitos, deve funcionar como um fator humoral, associando os estoques hepáticos de ferro à absorção hepática pelo duodeno. Pacientes com HH associada à HFE têm a expressão duodenal aumentada de DMT-1 e ferroportina 1.

Em síntese, Dantas (2001) afirma que os fatores que regulam a absorção intestinal do ferro são a quantidade e a biodisponibilidade desse íon na dieta ("regulador alimentar"), a quantidade de ferro de depósito ("regulador de depósito"), e a velocidade da eritropoiese ("regulador eritróide"), baixas reservas, velocidade aumentada da eritropoiese, quantidade e biodisponibilidade maior de ferro alimentar, hipóxia aguda e presença de ácido ascórbico, aumentam a absorção.

De acordo com Guyton (2002) a despeito desses mecanismos de controle por feed back para a regulação da absorção do ferro, quando o indivíduo ingere quantidade extremamente grande de compostos contendo esse metal, seu excesso passa para o sangue e pode resultar em deposição maciça de hemossiderina nas células reticuloendoteliais de todo o corpo. Algumas vezes, essa deposição pode ser muito lesiva.

No organismo do homem adulto saudável existem de 4 a 5g de ferro. Desta quantidade, 60 a 70% são classificados como essencial ou funcional e 30 a 40% como reserva ou não-essencial. O ferro essencial está incorporado à hemoglobina, mioglobina e certas enzimas respiratórias (citocromos), que catalisam os processos de oxidação-redução dentro da célula. O ferro não essencial pode ser encontrado nos estoques de ferro do organismo, como a ferritina e a hemossiderina, além da transferrina (CARVALHO et al,2006)

Em adultos normais, a quantidade de ferro absorvida diariamente equivale à quantidade excretada e o ferro do organismo é continuamente reciclado através de um eficiente sistema de reutilização deste metal das fontes internas, principalmente do ferro proveniente da hemoglobina das hemácias após hemólise intra e extra vascular (CANÇADO E CHIATTONE, 2002).

Outros autores propõem que o fígado desempenhe um papel central na manutenção da homeostase do ferro por regular a expressão de hepcidina em resposta a transferrina diférrica circulante: receptor de transferrina 1. Estes são detectados por receptor de transferrina 2 (TfR2) e o complexo formado pelo receptor de transferrina 1 e gene associado a hemocromatose (TfR1/HFE). A hepcidina circulante influencia então diretamente na ferroporritina nos enterócitos do duodeno, e desta forma regulam a absorção em resposta as necessidades corporais. Desta maneira, o corpo pode responder

rapidamente e adequadamente as demandas de ferro, ajustando a liberação dos enterócitos duodenais e possivelmente por macrófagos do sistema reticulo endotelial. Este modelo explicaria a regulação da absorção, em vista as doenças como Hemocromatose e Talassemia (FAZRETA E ANDERSON,2003).

Em condições normais, quando não ocorrem perdas sanguíneas ou processo de gestação, a quantidade de ferro presente no organismo é altamente preservada, sendo que apenas uma pequena quantidade a cada dia é perdida. Aproximadamente 40mg de ferro por dia são necessários para a utilização interna do organismo humano, principalmente para substituição da hemoglobina. Expressiva parte desta quantidade é proveniente da reciclagem dos suplementos de ferro existentes no próprio organismo. A reciclagem fisiológica é tão eficiente que apenas 1 a 1,5mg de ferro, proveniente da absorção intestinal, é necessário para manter o balanço interno (CARVALHO et al, 2006).

As quantidades médias necessárias diariamente para os homens adultos e para as mulheres em idade fértil são cerca de 1,0mg e 1,5mg de ferro, respectivamente. Na gestação, principalmente no segundo e terceiro trimestres, para se preservar o balanço de ferro, são necessários 4 a 5mg de ferro, diariamente. Na infância, particularmente em períodos de rápido crescimento (6 a 24 meses), e na adolescência, as necessidades de ferro são também elevadas. As necessidades diárias de ferro para crianças, adolescentes masculinos e adolescentes femininos são 1,0mg, 1,2mg e 1,5mg, respectivamente (CARVALHO et al, 2006).

Dantas (2001) acrescenta que as perdas diárias de ferro (1 a 2 mg) são iguais à quantidade absorvida, e se fazem pela descamação do epitélio intestinal e da pele, por secreções (bile e urina) e por sangramentos intestinais .

De acordo com Gehrke et al (2003) embora muitos elementos do metabolismo do ferro tenham sido esclarecidos ao longo dos anos, para a maioria das desordens, a exata patofisiologia da sobrecarga do ferro ainda não está esclarecida.

2.2 PATOGENIA

A homeostase de ferro possui um complexo sistema bioquímico que envolve as criptas das células do duodeno, os enterócitos das vilosidades duodenais, os hepatócitos e o sistema de células reticuloendoteliais. A absorção do ferro é regulada por dois principais fatores, o “regulador de estoque” e o “regulador eritrocítico” (ANDREWS, 1999, FINCH, 1994).

De acordo com Harrison (1999), desconhece-se o defeito básico que provoca o aumento da absorção de ferro, apenas propõe-se um transporte anormalmente rápido do ferro para fora das células intestinais e reticuloendoteliais, mas o mecanismo envolvido permanece obscuro.

Uma hipótese mais objetiva é aventada por Souza, Carvalho-Filho e Chebli (2001), sugerindo que ocorre acentuação do transporte intestinal de ferro dos enterócitos para a corrente sangüínea, provavelmente em conseqüência de programação equivocada das células duodenais superficiais, quando estas ainda se encontram nas criptas, fazendo com que elas captem ferro mais avidamente, como se houvesse uma deficiência orgânica do mesmo.

A causa dessa falsa deficiência de ferro no organismo se dá segundo Martins et al (2006), pela deficiência que as células do sistema reticuloendotelial têm em acumular o metal. Essas células são responsáveis pela regulação da absorção duodenal de ferro e, em conseqüência a sua deficiência, haverá déficit na contra-regulação da absorção duodenal de ferro e aumento na deposição desse metal nas células parenquimatosas do organismo.

Ainda segundo Martins et al (2006), acredita-se que essa regulação recíproca entre o sistema reticuloendotelial e a absorção intestinal de ferro seja realizada por um peptídeo denominado hepcidina, que é sintetizado no fígado. Quando há aumento dos níveis férricos, também há aumento da hepcidina, e quando há diminuição ou deprivação de ferro, verifica-se uma diminuição desse peptídeo. Assim sendo, quando há aumento do ferro sérico há acúmulo do mesmo nas células do sistema retículo endotelial e este, através da secreção de hepcidina, acarreta diminuição de sua absorção

intestinal. Na hemocromatose hereditária não há feed back negativo sobre os enterócitos, pois não há fagocitose do ferro pelas células do sistema reticuloendotelial. Sendo assim, ocorre aumento na produção das proteínas regulatórias de ferro citosólico (IRP-1), que se ligando aos elementos ferro-responsivos (IRE), presentes no RNAm, vão aumentar a produção de transferrina e diminuir a de ferritina, simulando um falso estado de privação férrica e fazendo com que o organismo absorva cada vez mais ferro.

Outra hipótese sustentada por Kumar, Abbas e Fausto (2005), afirma que, o gene (HFE) da hemocromatose hereditária, está no braço curto do cromossomo 6 e, o local crítico para a expressão do HFE parece ser a superfície basolateral da célula epitelial das criptas do intestino delgado. Essa expressão forma um complexo com o receptor para a transferrina (TfR) o que habilita a ligação da transferrina plasmática ao ferro ligado. O complexo formado pelo receptor de transferrina, transferrina e ferro (TfR-Tf-ferro) é endocitado pelo enterócito da cripta; a acidificação do endossoma libera o ferro para dentro do fundo regulador de ferro da célula da cripta, esse é um mecanismo sensor para o equilíbrio sistêmico de ferro, uma vez que concentrações aumentadas de ferro circulante ligado à transferrina levarão a um fundo regulador de ferro aumentado nos enterócitos. Esse fundo regulador “ajusta” o nível de expressão dos sistemas de captação de ferro apicais. As células com HFE mutante não possuem o efeito facilitador sobre a captação de ferro TfR-dependente, assim diminuindo o fundo regulador de ferro da célula da cripta, como as células da cripta do intestino delgado são progenitoras das células absorptivas dos vilos, essas células são pré-programadas para absorver o ferro da dieta independentemente da sobrecarga de ferro sistêmica.

A proteína HFE expressa nas criptas dos enterócitos duodenais, regulam a passagem de ferro pelas células intestinais porque adquirem a capacidade de formar complexo com o receptor de transferrina (LIO et al,2002).

PARTRIDGE (1998) aponta que recentemente um gene candidato para hemocromatose (HFE) foi identificado. No Reino Unido, em 91% de pacientes com HH foram encontrados uma mutação única de homozigose do gene HFE, Cys²⁸²Tyr (Cys²⁸² →Tyr).

Duas mutações são consideradas as mais importantes devido às suas frequências em indivíduos que apresentam hemocromatose hereditária: C282Y e H63D.

Recentemente foram descritas outras mutações que podem estar presentes em pacientes que têm o diagnóstico estabelecido para a doença, tais como: S65C, G168T, G169A, T281K, G93R, I105T, C750G, entre outras. (JACKOWSKI, REBELLO, FAUCZ, 2004).

A ocorrência da mutação C282Y juntamente com outras mutações como H63D e S65C em indivíduos heterozigotos compostos mostram a importância da C282Y como quase que totalmente determinante para a ocorrência da hemocromatose, pois estas quando se manifestam isoladamente produzem fenótipos suaves da doença e somente associadas a C282Y conferem um aumento no risco da sobrecarga de ferro. Também outras descrições confirmam esta consideração como no caso das mutações G168T e G169A que, quando herdadas com a C282Y em cromossomos diferentes, apresentam sinais da hemocromatose hereditária (PIPERINO et al, 2000).

Para a homoziguidade de C282Y, a expressão fenotípica varia desde taxas elevadas de saturação de transferrina até os sintomas clínicos que podem mostrar-se diferentes de acordo com o sexo e a idade do paciente. Estudos apontam para uma penetrância de 95% na sobrecarga de ferro em homens homozigotos para C282Y com mais de 40 anos de idade, sendo que 50% desses homens apresentam outros sintomas. Em homens com menos de 40 anos de idade, 80% têm sobrecarga de ferro e 12% têm sintomas adicionais. A sobrecarga de ferro é vista em 80% das mulheres homozigotas para C282Y com idade superior a 40 anos, sendo que 13% dessas têm outros sintomas. Somente 39% das mulheres com menos de 40 anos têm sobrecarga de ferro, não apresentando sintomas adicionais (JACKOWSKI, 2004).

Três variantes alélicas do HFE têm sido correlacionadas com HH. Em aproximadamente 60% a 90% dos casos de HH, o defeito é um único erro na posição 282, onde a cisteína é trocada por tirosina. A mutação C282Y na proteína HFE não é compatível com a ligação a b2-microglobulina, que resulta numa regulação errônea dos receptores de transferrina mediado por ferro no intestino (LIO et al,2002 ;CANÇADO et al,2006).

Uma segunda mutação foi encontrada na posição 63, onde a histidina é substituída por aspartato (H63D). A mutação, enquanto disponível para se ligar com os receptores de transferrina, aparece em um nível elevado de efeito inibitório no receptor

de transferrina. Indivíduos que são homocigotos para a mutação H63D/H63D e que são heterocigotos para C282Y/H63D têm uma baixa expressão. Estes achados representam aproximadamente entre 5% e 15% dos casos de hemocromatose hereditária, respectivamente (ADAMS, 2000; ASBERG, HVEEM, THORSTENSEN et al. 2001).

Uma terceira mutação, como resultado da substituição da cisteína por serina no aminoácido da posição 65 (S65C), tem uma estimativa de frequência de heterocigotos de 4%. Isto pode implicar em doença de aumento de sobrecarga de ferro, usualmente associada à heterocigose com C282Y (C282Y/S65C) (BARTON et al,1999; MURA , RAGUENES, FEREC,1999).

A prevalência das mutações de C282Y e H63D nos pacientes brasileiros com HH permanece desconhecida. Analisando a população que possui estas mutações mostra uma frequência alélica para C282Y de 3 a 8 vezes inferior nos brasileiros quando comparado aos Caucásios do Norte Europeu, enquanto que a frequência alélica da H63D é similar em ambos os grupos populacionais (PEREIRA, MOTA & KRIEGER, 2001; AGOSTINHO,1999; MERRYWEATHER-CLARKE et al,1997).

Uma simples mutação, C282Y no gene HFE explica 80–90% de todos os casos diagnosticados nos ancestrais da população do nordeste. A importância de outra frequente mutação neste gene, H63D, também como a C282Y/H63D compondo heterocigotos, é ainda pauta de debates (GIROUARD, 2002).

No Brasil, os estudos de prevalência da HH são ainda muito escassos, porém é possível encontrar um alelo mutante em 4% a 7% da população geral da região Nordeste do País (GOCHEE; POWELL, 2001). Tendo em vista a heterogeneidade genética observada no Brasil, devido à grande mistura étnica de negróides, caucásios e ameríndios, a frequência da mutação C282Y pode sofrer variação comparada a populações em outros países. Além do que, em se tratando de um país geograficamente grande, nota-se a ocorrência de diferentes frequências regionais devido às diferentes etnias que colonizaram cada região (BITTENCOURT et al. 2002). Assim, a região Sul do País com ascendência caucásioide deve apresentar diferentes frequências para a mutação C282Y quando comparadas à população da região Nordeste, por exemplo, de origem predominantemente negróide (JACKOWSKI, 2004).

A hepcidina participa da patogênese de hemocromatose tipo 1, ligada a mutações do gene HFE, e pode modular a expressão de outros genes e mutações no resto das doenças de sobrecarga de ferro associadas ao gene HFE. Há relatos de que o déficit de HFE determina uma produção insuficiente de hepcidina, porque ambos os genes e proteínas devem estar relacionados. E também foi identificado no gene da hepcidina nas famílias de homozigotos, determinando uma nova forma de hemocromatose juvenil tipo 2 (HFE2) e que nem sempre aparecem neste tipo de hemocromatose, sabendo que é devida a mutações em um gene não identificado, mas localizado no cromossomo 1q (RUEDA,2003).

A presença de mutação no gene HFE indica a existência de alteração genética relacionada à hemocromatose e maior predisposição do doente a desenvolver o fenótipo da doença, entretanto, não é suficiente para o diagnóstico de HH (CANÇADO,2007).

2.3 HISTOPATOLOGIA

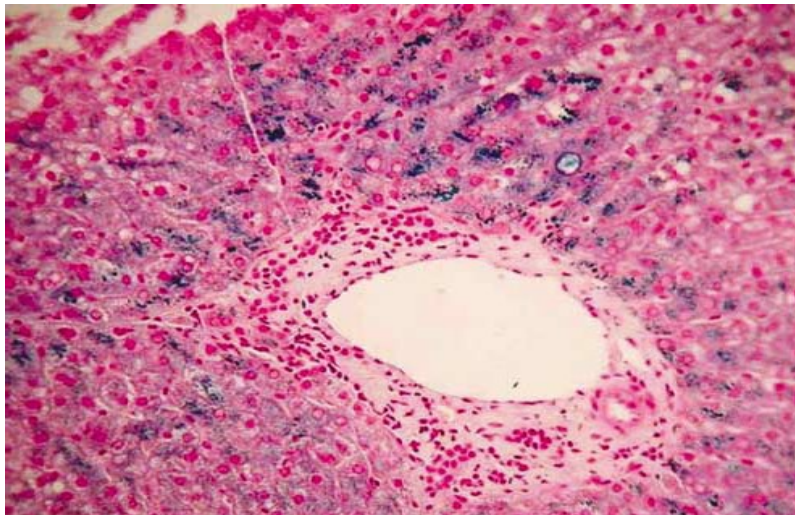
O ferro em excesso parece ser diretamente tóxico para os tecidos do hospedeiro, pelos seguintes mecanismos: (1) peroxidação lipídica por meio de reação de radicais livres catalisadas pelo ferro, (2) estimulação da formação de colágeno, e (3) interações de espécies de oxigênio reativo e do próprio ferro com o DNA, levando a lesão letal ou predisposição a carcinoma hepatocelular (CRAWFORD,2004).

Ocorre deposição excessiva de ferro nas células parenquimatosas, em especial do fígado, pâncreas e coração, que acaba por estimular a peroxidação lipídica e produção de radicais livres, lesando-as e promovendo fibrose progressiva (SOUZA; CARVALHO-FILHO; CHEBLI, 2001).

A biópsia do fígado de um paciente com hemocromatose primária hereditária apresenta grande depósito de ferro parenquimatoso intra-hepatocítico em áreas periportais. Em estágios mais avançados da doença, ocorre hemossiderose em células de Kupffer. Já a biópsia de fígado de pacientes com hemocromatose secundária, geralmente apresenta a característica de depósito férrico intra-hepatocítico periportal,

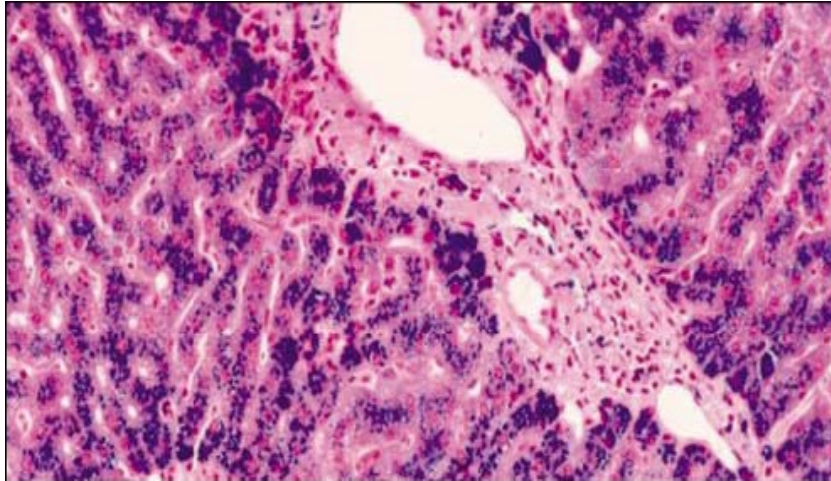
isto é, padrão hemocromatótico. Na grande maioria das vezes, os depósitos secundários de ferro são do tipo hemossideróticos, isto é, em células de Kupffer (MARTINS et al, 2006).

O padrão da Hemocromatose Hereditária tipo 1 é a deposição de hemossiderina em hepatócitos e epitélio biliar em vez de células reticulo endoteliais. Hemossiderina é insolúvel e na natureza aparece granular na coloração do ferro. Alternativamente, o ferro pode estar depositado na forma de ferritina, a qual é solúvel e se caracteriza por ser difusa, coloração não granular do hepatócito ou no citoplasma de macrófagos, e não é muito específica ou característica da genética da hemocromatose (BATTIS, 2007).



Fonte: BATTIS, 2007.

Figura 2. Hemossiderina em zona 1 de hepatócitos na HH tipo 1. Na HH tipo 1 associada ao HFE, o acúmulo de ferro se inicia nos hepatócitos periportais. O significado clínico está relacionado aos níveis de acúmulo de ferro.



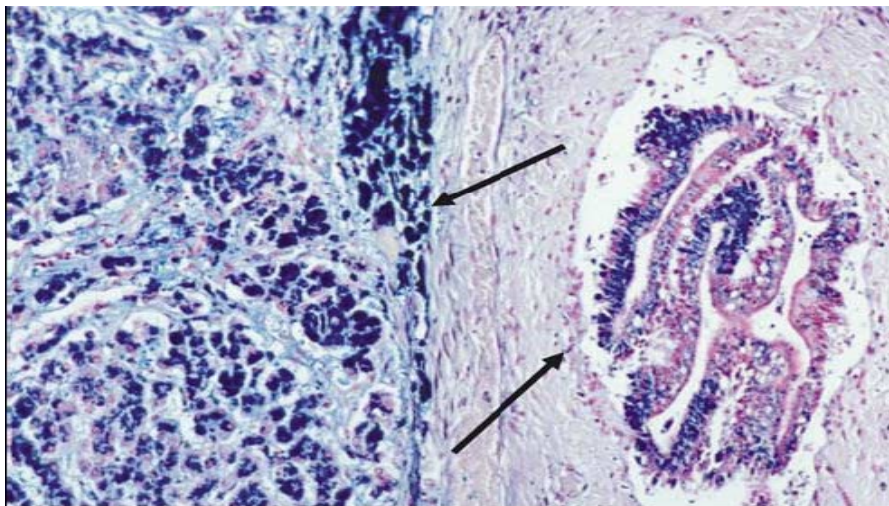
Fonte: BATTIS, 2007.

Figura 3. Acúmulo panlobular de hemossiderina na HH Tipo 1. Neste caso, todo o lóbulo tem depósito de ferro (grau 4) e a mensuração deste foi de 23000mg/g no fígado. Representa uma alta penetrância de HH considerando a idade, este fígado possui um alto risco de desenvolver fibrose em curto prazo, e também manifestações extrahepáticas de HH.

No início da doença, a hemossiderina se deposita nos hepatócitos periportais. Uma variedade de sistemas pode ter esse acúmulo de ferro, segundo a histopatologia, sendo que na maioria ocorrem maior depósito de ferro e progressivo envolvimento de hepatócitos, iniciando na zona periportal e eventualmente se estendendo até a zona pericentral. Em contrapartida, a deposição de ferro em doenças hematológicas ocorre primariamente no sistema retículo endotelial (células de Kupffer) e, quando presentes em grande quantidade, invadem hepatócitos. Essa característica, não está relacionada a HH, e sim a outras formas raras de doenças relacionadas a ferroporritina (HH tipo 4) (BATTIS, 2007).

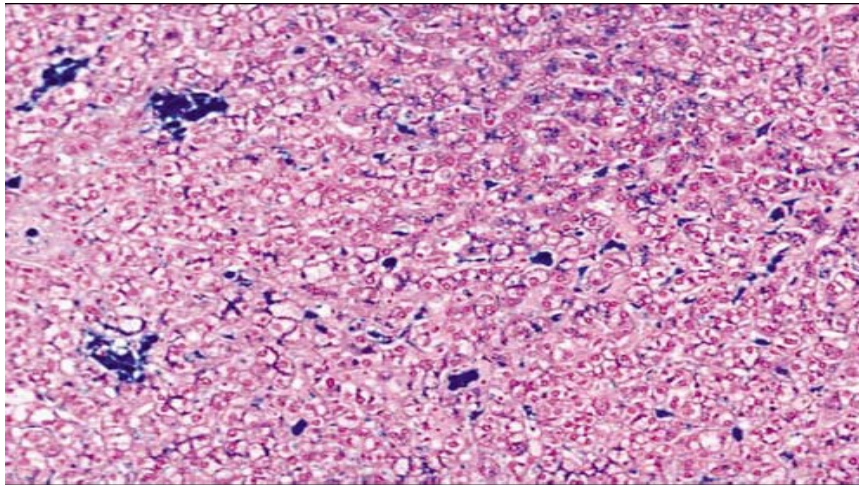
O acúmulo de ferro pode aumentar de tal forma que seja letal aos hepatócitos, até se instalar sideronecrose. A localização é mais em macrófagos, embora o ferro a nível hepatocelular predomine. O ferro nos macrófagos é relacionado à fibrose progressiva (DEUGNIER et al,1992). Cirrose pré-portal e fibrose periportal tomam uma disposição “folha espiculada”. Quando a cirrose esta presente, na natureza com um tecido de fibrose septada se superpondo a nódulos regenerativos (BATTIS, 2007).

A esteatose hepática não é um componente comum da Hemocromatose Hereditária, por mais que exista uma alta prevalência de obesidade relacionada a populações que desenvolvem Hemocromatose Hereditária Tipo I. Na Austrália, 41% de homozigotos para C282Y de pacientes com HH tipo I tem esteatose hepática e há 14.5% de formas moderadas a severas. Atualmente a esteatose pode ser um co-fator que acelera a fibrose na HH (POWELL, 2005). Em contrapartida, há evidências de que a obesidade possa suprimir a expressão de C282Y em homozigotos, demonstrando que a expressão fenotípica dessa doença seja uma forma elevada da saturação de ferro sérica (BATTS, 2007).



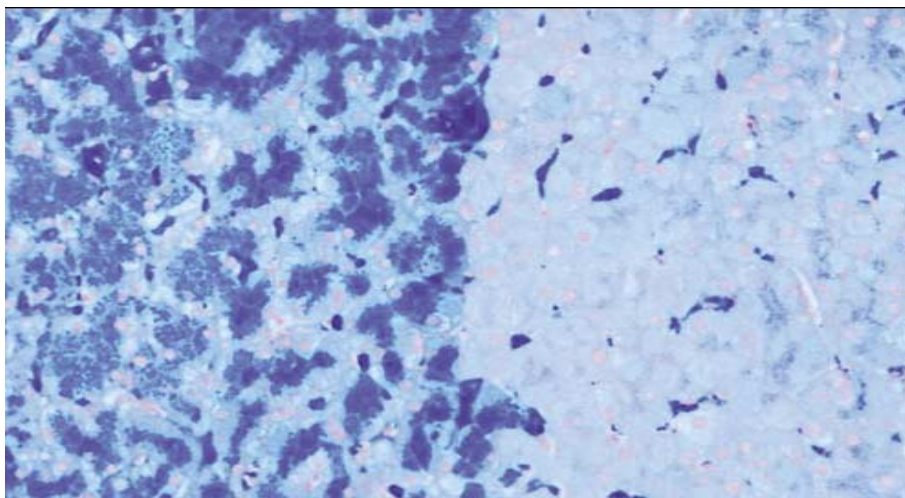
Fonte: BATTS, 2007.

Figura 4 A seta mostra acúmulo de ferro em fígado cirrótico na HH tipo 1. Observa-se, um grau 4 de acúmulo de ferro nos hepatócitos, alguns macrófagos com ferro presente, refletindo um principio de sideronecrose nos hepatócitos e sua redistribuição nos macrófagos. O acúmulo de ferro no epitélio biliar não é incomum.



Fonte: BATTIS, 2007.

Figura 5 Macrófagos (células de Kupffer) de hemossiderose secundária à transfusões. Nos macrófagos predominam acúmulo de ferro típico de deposição secundária de ferro por transfusões, outras doenças hematológicas, ou anemia crônica em vez de Hemocromatose Tipo 1 (associada ao gene HFE). Doença de ferroportina (HH tipo 4) pode parecer com o mesmo padrão.



Fonte: BATTIS, 2007.

Figura 6 Focos de ferro na hemocromatose hereditária. Os hepatócitos no lado direito quase não contêm ferro, em contraste com os do lado esquerdo, sugerindo áreas de hepatócitos livres de ferro. Notar que as células de Kupffer contêm somente ferro sem áreas livres de ferro.

Pacientes com HH tem risco 240 vezes maior de desenvolver carcinoma hepatocelular, com o risco aumentado ainda pelo tempo de sobrecarga de ferro e grau de fibrose. Atualmente o ferro é associado à carcinogênese devido à produção de estresse oxidativo mediado pelo ferro, fator de crescimento tumoral, e ou alteração do sistema imune (DEUGNIER et al,1993). Outros achados histológicos no fígado de pacientes com hemocromatose são áreas sem acúmulo de ferro caracterizadas como zonas de reduzida concentração de ferro nos hepatócitos. Ambos os médicos, clínico e patologista, devem ter alta suspeição de carcinoma hepatocelular em HH, visto que ocorre em um terço dos pacientes em fase de cirrose (DEUGNIER 1993).

Na Hemocromatose neonatal, há deposição de ferro mais em hepatócitos do que em células de Kupffer, com a deposição ocorrendo menos em órgãos não hepáticos também. Mas o depósito de ferro pode causar necrose lobular, sendo que tipicamente ocorre regeneração e a cirrose é comum (WHITINGTON, 2006).

Segundo Kumar, Abbas e Fausto (2005) o ferro torna-se evidente no tecido hepático primeiro sob a forma de grânulos amarelo-ouro de hemossiderina no citoplasma dos hepatócitos periportais. Com a carga de ferro cada vez maior, há comprometimento progressivo do resto do lóbulo hepático juntamente com a pigmentação do epitélio dos ductos biliares e células de Kupffer.

O pâncreas torna-se intensamente pigmentado, tem fibrose intersticial difusa e pode exibir alguma atrofia parenquimatosa. A hemossiderina é encontrada nas células acinosas das ilhotas pancreáticas, e às vezes no estroma fibroso intersticial. Muitas vezes o coração está aumentado e tem grânulos de hemossiderina dentro das fibras miocárdicas, produzindo uma notável coloração castanha no miocárdio. Uma delicada fibrose intersticial pode aparecer. Embora a pigmentação da pele seja parcialmente atribuível a deposição de hemossiderina nos macrófagos e fibroblastos dérmicos, a maior parte da pigmentação resulta da produção aumentada de melanina na epiderme. A combinação desses pigmentos confere uma cor cinza-ardósia característica na pele. Com deposição de hemossiderina nos revestimentos sinoviais articulares, pode desenvolver-se uma sinovite aguda. A deposição excessiva de pirofosfato de cálcio danifica a cartilagem articular, produzindo uma poliartrite incapacitante chamada pseudogota. Os testículos podem ser pequenos e atróficos, mas não costumam estar

pigmentados de modo significativo. Admite-se que a atrofia seja secundária a um transtorno no eixo hipotalâmico-hipofisário (CRAWFORD, 2005).

Importantes depósitos de ferro são encontrados em outras glândulas endócrinas, sobretudo na hipófise, na tireóide, na paratireóide e nas supra-renais, mas estas três últimas não costumam evidenciar qualquer distúrbio funcional (CASTRO, 2005).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas mais comuns da hemocromatose incluem artropatia difusa e fadiga generalizada. As manifestações cardíacas, como insuficiência, ocorrem em uma minoria dos doentes Tipo 1 HH, mas são características dominantes na forma juvenil de HH (ROETTO e CASHELLA, 2005).

De um modo geral, as manifestações dependem do grau de sobrecarga de ferro. Nos primeiros anos de vida não há qualquer sintoma ou sinal. Após algumas décadas, quando os depósitos de ferro tornam-se elevados, começam a surgir os primeiros sintomas, que são em sua maioria muito inespecíficos e não apontam para nenhum órgão ou sistema, eles são fadiga, fraqueza, artralgia, impotência, dor abdominal, amenorréia e perda de peso (FIGUEIREDO, 1999). Além disso, as mutações associadas à hemocromatose hereditária não são completamente penetrantes e é possível encontrar-se indivíduos homocigotos com acúmulo leve de ferro e que nunca apresentarão manifestação clínica (ALBERTO, 2001).

Curiosamente, hemocromatose pode ser detectada em 50% dos indivíduos homocigotos para C282Y, com acúmulo de ferro sem lesão tissular em outros 25%, e ausência de qualquer sobrecarga de ferro nos 25% restantes (ALBERTO, 2001).

Em mulheres, em virtude das perdas fisiológicas de ferro na menstruação, gestação e lactação, as manifestações clínicas podem ser mais sutis e tardias. A doença ocorre na razão de 3:1 entre homens e mulheres. A manifestação do fenótipo de

hemocromatose é ainda mais discreta nos heterozigotos C292Y/H63D e mais rara ainda no homozigoto H63D (ALBERTO, 2001).

De acordo com Herbert (2002), em mais de 80% dos casos há letargia e fraqueza, que são queixas constitucionais inespecíficas comuns. Para Alberto (2001), temos ainda dor abdominal, artralgia, ganho de peso, diminuição da libido, e alterações do sono.

Segundo Herbert (2002) a pele exibe um aumento de cinco vezes no conteúdo de ferro e pode ser bronzeada a cinza-ardósia, devido à pigmentação excessiva com melanina e hemossiderina. E para Alberto (2001) acrescenta-se a isso, como manifestações cutâneas, alopecia e atrofia.

O fígado pode estar aumentado e de consistência firme, e a elevação das transaminases é típica nos estágios clínicos iniciais. Na ausência de alcoolismo, não ocorre fibrose até que o conteúdo de ferro exceda 2,2% do peso seco do fígado. A biópsia revela uma quantidade considerável de hemossiderina nos hepatócitos e no epitélio dos ductos biliares, com ausência diagnóstica de sobrecarga de ferro nas células de Kupffer. Podem aparecer sinais de cirrose em pacientes com doença avançada, entretanto, a hipertensão portal grave e a ascite são menos comuns do que na cirrose alcoólica (HERBERT, 2002).

Podem ser observados depósitos de hemossiderina nas ilhotas pancreáticas, com ferro localizado nas células beta produtoras de insulina. As células alfa e as células exócrinas são poupadas. Em geral, a insulinopenia provoca diabetes mellitus na hemocromatose hereditária avançada, mas os pacientes também podem apresentar resistência à insulina secundária a cirrose hepática. A atrofia gonadal é comum em ambos os sexos e resulta de hipogonadotropismo hipofisário. Os sintomas incluem redução de libido, amenorréia, impotência e escassez de pelos axilares e púbicos. Em contraste com pacientes acometidos de cirrose alcoólica, o excesso de estrogênio e ginecomastia são raros (HERBERT, 2002).

As anormalidades cardíacas podem causar os primeiros sintomas francos. A hemossiderina acumula-se tanto nas fibras miocárdicas quanto nas células intersticiais, com menos comprometimento do tecido de condução e do nó sinoatrial. Podem ocorrer

necrose das células miocárdicas e fibrose. A manifestação clínica predominante é a miocardiopatia dilatada, freqüentemente com ectopia ventricular (HERBERT, 2002).

Por fim, encontram-se artralguas e sinais de doença articular degenerativa em 45% dos pacientes. Podem ocorrer condrocalcinose e às vezes, pseudogota. O mecanismo envolvido é desconhecido, embora os pesquisadores tenham especulado que o ferro inibe a pirofosfatase e, portanto, promove a formação de cristais de pirofosfato (HERBERT, 2002).

Em função dessa falta de sintomas específicos é preciso ter uma alta suspeição clínica, pois os sintomas de HH são facilmente confundidos com os de doenças comuns, tais como o alcoolismo, artrite, ou impotência.(ADAMS; VALBERG, 1996)

2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O ideal seria o diagnóstico ser feito antes do comprometimento de outros órgãos pela doença, objetivando que a remoção do ferro previna a progressão para lesão tecidual irreversível. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A HH é raramente diagnosticada antes dos 20 anos, quando os estoques de ferro ainda se encontram baixos, estando a maioria dos pacientes sintomáticos entre os 40 e 50 anos de idade. Embora o gene defeituoso seja igualmente distribuído entre homens e mulheres, a maioria dos estudos tem identificado mais homens do que mulheres na proporção de 4 a 10:1, o que pode ser explicado pelas "perdas fisiológicas" de ferro que elas apresentam através das menstruações e gestações. O início da doença é insidioso, com sintomas inespecíficos que incluem astenia, letargia, fadiga, artralguas, perda da libido ou impotência sexual entre os homens e amenorréia entre as mulheres. A hepatomegalia está presente em cerca de 95% dos pacientes sintomáticos e geralmente precede o desenvolvimento de sintomas ou alterações dos testes de função hepática (SOUZA, CARVALHO-FILHO E CHEBLI, 2001).

Existem diversos sintomas como a fadiga, o mal-estar, dor abdominal, artralguas e impotência além de constatações clínicas como hepatomegalia, anomalias das enzimas hepáticas, pigmentação da pele, diabetes, e cardiomegalia que tenham sido identificados em doentes com HH plenamente estabelecida (BACON; TAVILL, 1996).

Mas história clínica e achados de exame físico sugestivos de sobrecarga de ferro são raramente reconhecidos como indicadores diagnósticos de hemocromatose (ADAMS et al, 1995).

Segundo BACON e TAVILL (1996), é possível fazer o diagnóstico da doença de forma precoce com exames de screening ou no rastreio de familiares de possíveis portadores da doença.

Quando o diagnóstico de HH é estabelecido dessa maneira, a maioria dos pacientes (aproximadamente 75%) são assintomáticos com uma baixa incidência (<25%) de cirrose, diabetes ou hiperpigmentação da pele. Assim, em face de resultados anormais da taxa de ferro corporal, os clínicos não devem esperar sintomas típicos ou achados de HH antes de se considerar o diagnóstico (BACON e SADIQ, 1997).

A prevalência na população européia que apresenta sobrecarga de ferro, inclusive as formas secundárias, em casos de homozigose para os genes relacionados à hemocromatose, em ambos os casos, está entre 1 a 10 para 1.000. No entanto, a frequência de diagnóstico de hemocromatose hereditária se situa em 1 para 10.000 (RUEDA et al, 2002).

Para Rueda (2002), a discrepância entre a prevalência genotípica (10 por 1.000) e o número de casos identificados clinicamente de HH (1 por 10.000) sem que haja penetrância genética, mas também por escassa suspeita clínica, faz a HH ser considerada uma enfermidade pouco frequente. Recentemente se demonstrou um modelo experimental que a expressão fenotípica do gene de HH possa sofrer influência de outros genes que regulam o metabolismo do ferro.

2.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de hemocromatose, anteriormente, era baseado em uma combinação de avaliação clínica e laboratorial que incluía história e exame físico, elevada saturação de transferrina e ferritina sérica, biópsia hepática e screening para identificar familiares de pacientes com estoques elevados de ferro (PIETRANGELO, 2004).

O Colégio Americano de Patologia tem usado a elevação das medidas de ferro sérico para detectar e tratar pessoas antes de desenvolverem os sintomas de hemocromatose para minimizar os danos teciduais do acúmulo de ferro. Em muitos casos eles recomendam biópsia hepática apenas para confirmar o diagnóstico e avaliar prognóstico (WITTE et al, 1996).

A impressão diagnóstica é geralmente baseada em parâmetros elevados de ferro sérico ou elevadas concentrações séricas das enzimas hepáticas (BARTON, 1997).

Tal como referido anteriormente, para estabelecer o diagnóstico de hemocromatose com ou sem sobrecarga de ferro precisamos de uma combinação de testes em medidas bioquímicas de ferro, exame clínico, teste genético familiar e biópsia hepática. Procedimentos para estabelecer excesso de ferro no fígado incluem concentração de ferro hepático (mmol / g de peso seco), e o índice de ferro hepático (mmol / g de peso seco/ idade da pessoa) (POWELL et al, 1998).

Os testes diagnósticos são bons, pois apresentam boa sensibilidade, especificidade, e valor preditivo de alguns procedimentos e identificam as pessoas com sobrecarga de ferro, sendo que os riscos a eles associados de morbidade e mortalidade são estimativamente baixos (HALLIDAY e SEARLE, 1996).

No hemograma, não há alterações detectáveis, exceto nas fases tardias da doença, quando já se estabeleceu a lesão irreversível dos órgãos-alvo. O teste de tolerância à glicose e a glicemia de jejum podem estar alterados (ALBERTO, 2001).

A razão custo-benefício favorável da triagem populacional para a hemocromatose é ainda controversa. O exame inicial deve consistir na determinação do

ferro sérico e capacidade de ligação ao ferro, com cálculo da percentagem de saturação da transferrina (HERBERT, 2002).

Os testes bioquímicos de triagem da HH envolvem a determinação da saturação de transferrina e a dosagem de ferritina. Embora não haja consenso, os valores de corte para saturação de transferrina situam-se entre 45% a 55%. Níveis de saturação acima do valor estabelecido como limites são considerados elevados, devendo-se suspeitar de HH. Havendo elevação concomitante dos níveis de ferritina, usualmente faz-se uma repetição destes testes e eventual prosseguimento da investigação (teste molecular, enzimas e biópsia hepáticas, exames de imagem, glicemia, avaliação cardíaca, testes hormonais, etc.) (FIGUEIREDO, 1999).

Avaliação da presença de sobrecarga de ferro inclui avaliações clínica e bioquímica, incluindo a história familiar. Inclui a determinação inicial da saturação de transferrina e níveis de ferritina sérica. Quando estes parâmetros estão elevados, a biópsia hepática pode ser indicada para estadiar o comprometimento hepático, especialmente quando as enzimas hepáticas estão anormais (OLYNYK, 1999).

O limite superior do normal para a saturação de transferrina freqüentemente citado é de 50%, (MCLAREN, 1995) um nível superior a 62% é fortemente sugestivo de um estado de homozigose (DADONE et al, 1982; EDWARDS e KUSHNER, 1993).

Em cerca de 70% dos pacientes pode ocorrer elevação moderada de AST, ocorre diminuição do nível plasmático de gonadotrofinas hipofisárias e andrógenos. Na presença de hipotireoidismo, ocorre aumento de TSH (ALBERTO, 2001).

O diagnóstico de HH baseia-se na documentação de aumento dos estoques de ferro, principalmente aumento das concentrações hepáticas de ferro associadas a aumentos dos níveis de ferritina sérica. HH pode também ser diagnosticada genotipicamente pela ocorrência familiar de sobrecarga de ferro com homozigose C282Y ou heterozigose C282Y/H63T. Rastreamento deve ser feito nos pacientes de alto risco, como aqueles com envolvimento orgânico suspeito, história familiar de HH e naqueles em que exames radiológicos ou bioquímicos sugerem anormalidades relacionadas à possível sobrecarga de ferro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Duas mutações entre H63D e C282Y foram descritas para HFE2. Estudos recentes têm mostrado uma alta frequência de homozigotos para a C282Y mutação (82% a 100%) em doentes com HH (ROSMORDUC, 2000).

Os valores de saturação de transferrina situados na faixa de 45 a 54% exigem a repetição do teste em dois anos, enquanto os valores maiores ou iguais a 55% indicam a necessidade de determinação da ferritina sérica e realização de provas de função hepática. Se o nível de alanina-aminotransferase for anormal, ou se o nível de ferritina for mais de duas vezes o limite superior da normalidade, indica-se uma biópsia hepática para detectar a presença de cirrose. Alternativamente, o paciente pode ser testado para homoziguidade Cys-282 –Tyr no gene HFE (HERBERT, 2002).

Segundo Figueiredo (1999) o teste molecular para identificação das mutações da HH é recomendado para confirmação do diagnóstico (em casos suspeitos e/ou duvidosos) e para o diagnóstico nos casos em que ainda não houve desenvolvimento de sobrecarga de ferro (crianças, adultos jovens e mulheres).

Alterações eletrocardiográficas são inespecíficas e podem revelar arritmias ventriculares ou supraventriculares, extrassístoles, baixa voltagem, anormalidades do segmento ST e onda T. A radiografia de tórax pode revelar aumento da área cardíaca, alteração da trama vascular pulmonar e derrame pleural (ALBERTO, 2001).

Avaliação radiográfica de mãos e punhos pode revelar aumento de partes moles e diminuição do espaço articular, além de sinais compatíveis com desmineralização óssea (ALBERTO, 2001).

Segundo Alberto (2001) a biópsia hepática só deverá ser indicada se houver contribuição concreta das informações que pode trazer, pois se trata de exame invasivo e não isento de morbidade. Uma indicação da biópsia hepática é a avaliação do grau de extensão da lesão hepática, quando o transplante de fígado está em consideração.

O'Neil e Powell (2005) afirmam que as indicações mais aceitas para biópsia são: idade maior que 40 anos; níveis de ferritina > 1000 mg/L ; enzimas hepáticas alteradas; hepatomegalia , ou a combinação destes.

Embora a o uso de biópsia hepática tenha sido o padrão ouro para o diagnóstico de hemocromatose, desde a introdução dos testes genéticos, o seu valor foi mudado para avaliar o prognóstico. Entretanto, ainda é considerado um importante método (O'NEILL e POWELL, 2005).

De acordo com o exposto acima, os homozigotos para C282Y com evidência de hepatopatia (anormalidades nas enzimas hepáticas ou hepatomegalia) ou que tenham níveis de ferritina sérica maior que 1000 mg / L devem ser submetidos a biópsia hepática para avaliar o grau de lesão hepática, para determinar se existe cirrose e para determinar se outras doenças hepáticas estão contribuindo para o quadro clínico (GUYADER, 1998).

O diagnóstico tardio de HH aumenta a probabilidade de efeitos adversos para a saúde e os aumentos futuros de encargos financeiros associados com cuidados de saúde e tratamento dos pacientes com hemocromatose (COGSWELL et al. 1998).

Então recomenda-se que seja feito teste de rastreio inicial com a saturação de transferrina (ASBERG et al, 2001; TRAVILL, 2001). Este é baseado no pressuposto de que a maioria dos pacientes com hemocromatose terá elevação da saturação de transferrina. Rastreio com um teste fenotípico irá detectar principalmente os casos de sobrecarga de ferro que exijam tratamento, independentemente do genótipo. Os primeiros estudos sobre a saturação de transferrina foram realizados em centros de referência terciários, e subseqüentes estudos de base populacional demonstraram uma menor sensibilidade da saturação da transferrina para a detecção de C282Y homozigotos (ADAMS et al, 2005; BEUTLER; et al, 2002).

O rastreio de jovens filhos de pacientes com hemocromatose pode ser desnecessário se o cônjuge é testado e não tem mutação do C282Y ou H63D (ADAMS, 1998).

É preciso atenção, pois as características típicas do estudo do ferro que ocorrem em pacientes com HH é uma elevação na saturação de transferrina (.45%) e uma elevação nos níveis séricos de ferritina (POWELL, 2000). Pois na ausência de qualquer outra doença subjacente os níveis séricos de ferritina são reflexo de reservas teciduais de ferro, no entanto, a ferritina pode ser influenciada por numerosas outras condições

inflamatórias, tais como doenças hepáticas crônicas, ou neoplasias malignas, sendo assim, uma elevação da ferritina sérica, quando estes distúrbios estão presentes não refletem necessariamente um aumento das reservas de ferro (BACON, 2001).

Os médicos precisam ser educados sobre a prevalência de hemocromatose, os métodos disponíveis para o diagnóstico de doença e de gestão corrente para melhorar o atendimento de pacientes com hemocromatose (MCDONNELL et al, 1998).

Infelizmente, devido ao aparecimento insidioso da doença, em grande variabilidade de expressão, e de alta frequência dos achados inespecíficos, o diagnóstico de hemocromatose hereditária exige um elevado índice de cuidadosa suspeita clínica e correlação clínico patológica (NIEDERAU et al, 1999).

De acordo com diversos autores, o objetivo em foco sobre o diagnóstico precoce de hemocromatose é para evitar danos aos demais órgãos, sob a forma de cirrose, insuficiência cardíaca congestiva, impotência, ou diabetes mellitus (MOIRAND, 1997; BACON, 1997; ADAMS, 1998).

2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve-se reconhecer que deposição hepática de hemossiderina pode ocorrer em uma ampla variedade de doenças que não seja HH. Os mecanismos para tal permanecem obscuros, embora na maioria dos casos, em geral, completa avaliação clínica e cuidadoso exame histológico podem distinguir estas condições ou podem ser necessárias análises genótípicas nos casos ambíguos (BATTS, 2007).

Deposição de ferro hepático é uma marca da hemocromatose hereditária, mas concentração hepática elevada de ferro também está presente em várias outras doenças hepáticas, tais como doença hepática alcoólica, as hepatites virais crônicas (HAQUE et al, 1996), esteatohepatite não-alcoólica; cirrose hepática de diversas etiologias (GEORGE et al, 1998), certas doenças sistêmicas tais como algumas anemias (CRAWFORD, 1999) e ligeira a moderada sobrecarga de ferro também é

freqüentemente observada no fígado de pacientes com infecção crônica específica pelo VHC (OLYNYK et al, 2000).

As cirroses de modo geral, e particularmente a alcoólica, confundem-se com HH, já que 15 a 30% dos pacientes com hemocromatose ingerem quantidade de etanol puro superior a 50 gramas por dia. Pigmentação cutânea e impotência sexual são encontradas em ambas as condições. A associação de diabetes mellitus com cirrose de outras causas é igual na população geral e muito maior na HH, assim como sinais e sintomas de insuficiência hepática, freqüentes na cirrose alcoólica, são incomuns na hemocromatose (DANTAS, 2001).

Os doentes com doença hepática alcoólica com freqüência têm sobrecarga de ferro, e a biópsia hepática em doentes com cirrose alcoólica pode revelar grande acúmulo de ferro (LUDWIG, 1997).

Alterações do metabolismo de ferro, com depósito em hepatócitos, ocorrem em 40 a 50% dos portadores de cirrose alcoólica, esteatohepatite não alcoólica e hepatites virais crônicas, mas a sobrecarga de ferro é muito menor do que na HH e essas condições revelam inflamação ao histopatológico e elevação maior das aminotransferases séricas. Particularmente na cirrose alcoólica, a quantidade de ferro pode ser muito grande e o índice de ferro hepático eventualmente é superior a 1,9 mmol/kg/ano. Também foi demonstrado que o depósito de ferro no fígado de portadores de hepatites por vírus B e C, pode ser um fator preditivo de resposta ao interferon, e que a remoção do excesso de ferro por flebotomias pode melhorar os resultados terapêuticos (DANTAS, 2001).

Cerca de 24% dos homens e 3% das mulheres normais têm, inexplicavelmente, ferritina superior a 300 ng/ml, e muitos pacientes com doença hepática de diferentes causas apresentam cifras séricas elevadas de ferro e ferritina, e alta saturação da transferrina. Ferritina varia com o sexo e a idade, sendo mais elevada nos homens e nos idosos, e saturação da transferrina aumenta quando o sangue não é colhido em jejum (DANTAS, 2001).

O diagnóstico diferencial da HH deve ser feito com outras causas de sobrecarga de ferro e com entidades nosológicas que se manifestam por sintomas semelhantes, como artralgia, infertilidade e hipogonadismo (DANTAS, 2001).

Minimizando a importância no que diz respeito a hepatites virais crônicas, não é raro que elas sejam acompanhadas por hemossiderina hepática, que é geralmente leve e muito menos do que seria esperado para uma HH. Os depósitos de hemossiderina podem estar presentes nas células de Kupffer, hepatócitos (com um gradiente zona 1-3), e / ou área portal (FABRIS et al, 2001).

Esteatohepatite alcoólica é uma das causas mais comuns de insuficiência hepática hemossiderótica não-hemocromatótica e pode refletir um aumento intestinal de absorção de ferro (DUANE et al, 1992).

Características histológicas da biópsia hepática nos casos de esteatohepatite incluem infiltração lipídica e variados graus de reação inflamatória. Geralmente, o ferro hepático é levemente visível em tais casos, mas às vezes, é suficiente para causar confusão no que diz respeito à questão da HH. A quantificação da concentração hepática de ferro foi inicialmente aplicado para fazer esta distinção e ainda pode continuar em uso (POWELL et al, 1995).

2.8 TRATAMENTO

O consenso internacional sobre HH organizado pela Associação Européia para o Estudo do Fígado não indica a adoção de dieta estritamente pobre em ferro, mas recomenda que tais pacientes devam evitar alimentos com alto teor do metal (tais como carne vermelha e fígado - ricas fontes de ferro ligado ao heme), suplementos de ferro e vitamina C (que aumenta a absorção intestinal de ferro), bebidas alcoólicas (que podem acelerar o dano hepático) e frutos do mar (principalmente ostras cruas), responsáveis por casos de infecções fatais geradas por sua contaminação com *Vibrio vulnificus* em pacientes com HH (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

A remoção de ferro por venissecção ainda é a principal modalidade terapêutica para a HH, com indícios evidentes de melhora da sobrevida em vários estudos. O tratamento visa apenas os homozigotos e tem por finalidade esgotar os estoques corpóreos aumentados do metal, procurando levá-los aos seus níveis normais. A maioria dos autores preconiza programa semanal ou quinzenal de flebotomias de 500 ml (perda de 250 mg de ferro), de acordo com a tolerância de cada indivíduo (menor nos indivíduos idosos), com duração de alguns meses até 2 a 3 anos, conforme a precocidade do diagnóstico e do tratamento, até que os estoques em excesso de ferro sejam esgotados. É aconselhável a dosagem de ferritina sérica e IST (índice de saturação de transferrina) a cada 2 a 3 meses ou a cada 1 a 2 g de ferro removido, a fim de acompanhar o retorno ao normal dos estoques férricos. No início, a ferritina pode oscilar muito, para em seguida cair progressivamente. Já o IST não é bom parâmetro para avaliação durante o programa de sangrias, pois tem tendência a se manter elevado até que os estoques se aproximem dos limites inferiores da normalidade. Quando isto ocorre, a ferritina apresenta-se abaixo de 30 a 50 ng/ml, o IST é inferior a 50%. A hemoglobina deverá ser dosada antes de cada sangria, idealmente situando-se em torno de 11 g/dL, sem tendência a se elevar de imediato com a suspensão do tratamento. Quando estes parâmetros são alcançados, o objetivo passa a ser o de evitar o reacúmulo de ferro, sendo suficiente, em geral, uma sangria de 500 ml a cada 3 a 4 meses por toda a vida, embora alguns indivíduos possam requerê-las em intervalos mais curtos. O sangue retirado poderá ser utilizado em bancos de sangue, desde que sejam excluídas as doenças hemotransmissíveis potenciais. Não há consenso sobre o limite de idade a partir do qual estaria indicado o início do programa de flebotomias em indivíduos jovens assintomáticos. Entretanto, existe tendência a propor a terapia em pacientes a partir dos 18 anos de idade (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

A depleção do ferro através da flebotomia parece diminuir os valores das transaminases séricas, diminuir a inflamação hepática e lentificar a progressão da hepatite C (YANO et al, 2002).

Também se utiliza no tratamento da HH a deferoxamina que é um agente quelante do ferro introduzido na prática clínica há mais de 20 anos. Entretanto, não é recomendada habitualmente no tratamento da HH já que é droga de alto custo, de administração trabalhosa (geralmente como infusão subcutânea contínua em período de

12 horas por 4 a 6 dias por semana através 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. Além disso, existem complicações potenciais com o uso crônico da deferoxamina tais como infecções por *Yersinia sp*, lesões retinianas e de nervo acústico. Ela poderá ser útil, todavia, como coadjuvante das flebotomias em alguns casos de HH com cardiopatia ou naqueles indivíduos que não toleram o programa de sangrias. Outra opção resulta no emprego do deferiprone, um quelante oral usado nas sobrecargas de ferro relacionadas às anemias hemolíticas, com resultados controversos esperando-se que, num futuro próximo, surjam outros fármacos mais eficazes e disponíveis para o tratamento da HH (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

O tratamento não reverte a cirrose já estabelecida, mas proporciona nítida melhora clínica e laboratorial da disfunção hepática presente. Reduz também a dependência à insulina dos pacientes com diabetes mellitus, melhora a pigmentação anormal da pele, os distúrbios cardíacos determinados pela síndrome, o mal estar geral, a astenia e as dores abdominais, se presentes. Por outro lado, as flebotomias não melhoram o hipogonadismo e suas conseqüências, não impedem o aparecimento e a progressão da artropatia e não impedem o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC), embora diminuam sua incidência (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

O consumo de álcool deve ser limitado em pacientes sem cirrose e proibido naqueles com cirrose. Os pacientes devem evitar a ingestão de moluscos crus provenientes de águas quentes, visto que a bacteremia por *Vibrio vulnificus* é freqüentemente fatal na hemocromatose. Os suplementos de vitamina C e de ferro não devem ser utilizados sem prescrição médica (HERBERT, 2002).

A depleção inicial de ferro é obtida através da remoção de 500 ml de sangue, uma ou duas vezes por semana, até o desenvolvimento de anemia microcítica ou até que a saturação da transferrina e os níveis séricos de ferritina caiam abaixo dos limites normais inferiores. Cada unidade de sangue remove apenas 200 a 250 mg de ferro, de modo que são necessários pelo menos dois a três anos de flebotomias semanais. A seguir, institui-se uma flebotomia de manutenção permanente, a cada dois a seis meses, utilizando o nível sérico de ferritina para orientar o tratamento (HERBERT,2002).

A detecção e o tratamento precoces evitam as conseqüências mórbidas da hemocromatose. Os pacientes sintomáticos não-tratados apresentam uma taxa de sobrevivência após cinco anos de 20%. Mesmo nos pacientes com cirrose, a flebotomia pode aumentar a taxa de sobrevivência após 10 anos para 75%. Com freqüência observa-se uma melhora da insuficiência cardíaca, embora ela possa se agravar, a despeito da depleção de ferro. O hipogonadismo não é corrigido pela flebotomia, e o diabetes pode melhorar, porém raramente desaparece (HERBERT, 2002).

Além disso, algumas condições, tais como a artrite, não parecem responder bem ao tratamento (MOIRAND et al, 1997). Talvez porque não seja um dos sintomas mais associados a hemocromatose, ou porque a artrite na hemocromatose não responde à flebotomia. Não se sabe se instituímos flebotomia antes do aparecimento de dores articulares pode-se prevenir a artrite. A associação de artrite, fadiga, impotência, e diminuição da libido precisa ter investigação suplementar para se determinar se estes sintomas estão relacionados unicamente à hemocromatose (MCDONNELL, 1999).

2.9 PROGNÓSTICO

O acúmulo progressivo e deposição de ferro em tecidos parenquimatosos pode levar a doenças como cirrose hepática, cardiomiopatia, e diabetes mellitus. Embora as conseqüências da hemocromatose não diagnosticada possam ser devastadoras, se identificou que no início de sua progressão, pelo tratamento por flebotomia, é simples e eficaz em prevenir tais comorbidades, e os indivíduos tratados podem ter uma expectativa de vida normal (OLYNYK, 1999).

O prognóstico da HH parece depender diretamente da quantidade (e, provavelmente, da duração) do acúmulo de ferro. Pacientes que são depletados durante os primeiros 18 meses de tratamento têm melhor prognóstico. A expectativa de vida é normal se as flebotomias forem iniciadas antes do surgimento de cirrose e, mesmo nos cirróticos, a taxa de sobrevivência em 10 anos, após normalização dos estoques de ferro, é de 80%, bem superior àquela de outras formas de cirrose hepática. O prognóstico é mais grave quando há cirrose hepática ao diagnóstico ou diabetes mellitus, mas não é

influenciado pelo sexo ou pela existência de artropatia (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

Powell et al (2004) avaliaram a 717 doentes assintomáticos não tratados homozigóticos para C282Y que foram identificados por programas de rastreio de familiares dos doentes e da população em geral. Todos foram avaliados clinicamente por um hepatologista e foi realizada biópsia hepática em 52% e foi descoberto que a cirrose esteve presente em 8% de todos os homens e 1,7% de todas as mulheres .

De acordo com Adams (2001), o papel da sobrecarga de ferro hepático no desenvolvimento de fibrose hepática em doentes com HH está bem estabelecido , e revela que fibrose e cirrose avançadas geralmente são vistas apenas quando há elevadas concentrações de ferro hepático.

O transplante ortotópico de fígado (TOF) tem sido recomendado para os casos de cirrose descompensada, sendo importante ressaltar que vários estudos têm demonstrado que nesses pacientes a mortalidade pós-transplante é muito maior que a observada em outros tipos de cirrose, provavelmente em decorrência de cardiopatias concomitantes e intercorrências infecciosas, com sobrevida em 1 ano após TOF de cerca de 50%, bem abaixo de 80 a 90%, taxas observadas nas demais hepatopatias crônicas (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

A sobrevida dos pacientes após o transplante hepático foi semelhante entre os heterozigotos para C282Y, heterozigotos para H63D e homozigotos para H63D. (KOWDLEY, 2005)

Existem várias evidências provenientes de estudos experimentais e em humanos que sustentam o papel carcinogênico do ferro, seja em sua forma livre ou ligado à transferrina. Assim, o risco de morte por carcinoma hepatocelular (CHC) em um indivíduo com HH é 100 vezes maior que o da população geral, vindo a diagnosticar-se esse tipo de neoplasia em até 30% dos que já se apresentam cirróticos com a doença e, em muitos casos, surgindo vários anos após a depleção adequada dos estoques de ferro por flebotomias. Deve-se também ressaltar que essa evolução pode ser observada entre não-cirróticos, sendo que a sobrecarga de ferro parece contribuir para o

desenvolvimento desse tumor em indivíduos com cirrose hepática causada por infecção crônica pelo vírus da hepatite C (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

O rastreamento ideal de CHC em portadores de HH ainda está por ser definido. Entretanto, estudos preliminares prospectivos demonstraram que devam ser avaliados a cada semestre com ultra-sonografia abdominal e dosagem de alfa-fetoproteína, medidas capazes de detectar tumores de até 1 cm de diâmetro, estratégia somente indicada para pacientes cirróticos (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

A disponibilidade de um tratamento seguro que previna ou reduza danos aos órgãos entre os pacientes com hemocromatose torna necessário um diagnóstico mais precoce em relação a outras doenças genética e os discursos sobre a triagem universal para hemocromatose mais atraente (BARTON et al, 1998).

Apesar de o tratamento estar associado à esperança de vida normal entre pacientes assintomáticos identificados com hemocromatose, a redução da esperança de vida e de qualidade de vida entre os pacientes assintomáticos sem tratamento é incerta (NIEDERAU et al, 1996).

Estudos de acompanhamento em longo prazo em populações com hemocromatose têm demonstrado que a sobrevida de pacientes com HH que não têm cirrose, diabetes, ou grandes estoques de ferro é excelente (NIEDERAU et al, 1996; NIEDERAU et al, 1985; FARGION et al, 1992).

Segundo Pinto et al (2008), em seu estudo recente, demonstrou que os doentes com maior quantidade de uma proteína nas células, a calreticulina, apresentam sintomas mais ligeiros da doença. Esta proteína tem um papel protetor contra o “stress” causado pelo acúmulo de ferro e de proteínas com conformação incorreta em células do fígado, típicos da hemocromatose. E de acordo com o resultado de sua pesquisa, afirma que os níveis de calreticulina em cada indivíduo, os quais são controlados por uma grande variedade de fatores, parecem ser importantes para que uma pessoa com a mutação no gene HFE venha a desenvolver sintomas mais ou menos severos de hemocromatose, sendo avanços nas pesquisas sobre esta enfermidade.

3. OBJETIVO

Este estudo se propõe ao relato de caso de um paciente do sexo masculino, 30 anos de idade, portador de Hemocromatose Hereditária matriculado no ambulatório de Hematologia da Fundação HEMOPA, que se beneficiou com a terapêutica instituída precocemente .

Tem por finalidade ainda, a revisão bibliográfica de Hemocromatose Hereditária, baseada em artigos, revistas e livros especializados.

4. PACIENTE E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, descritivo, tendo como banco de dados as informações contidas no prontuário do paciente C. A. C. número de prontuário 00.84.88, além de anamnese e exame físico.

Para esta pesquisa se fez necessária revisão de prontuário, revisão bibliográfica (baseada em artigos, revistas e livros especializados) e análise dos exames complementares.

Sendo que, para todos estes fins, foi requerido um termo de consentimento para o paciente e obtido aprovação do comitê de ética da Fundação Hemopa .

5. RELATO DE CASO

ANAMNESE

A) Identificação:

C.A.C, 30 anos, sexo masculino, pardo, comerciante com nível superior, casado há 3 anos, nascido em Fortaleza-Ceará, procedente e residente de Altamira – Pará.

Data Nascimento: 04/12/1977.

Local da Anamnese: Ambulatório de Hematologia da Fundação HEMOPA

Data da observação: 20/03/2008

B) Queixa principal: "Dor nas pernas"

C) História da Doença Atual

Paciente relata que há 10 anos sentia mal estar geral, referindo astenia e dor em membros inferiores.

No ano de 2003, mediante quadro de febre alta (40°- 41°), que cessava temporariamente com medicação sintomática, associada à artralgia, principalmente em membros inferiores, fadiga e icterícia (sic), tosse seca, dispnéia, foi internado em Hospital no município de Altamira-Pará, por 15 dias, com quadro de Pneumonia segundo paciente, realizando antibioticoterapia, e recebendo alta após melhora clínica.

Internado em 2004 no município de Altamira/PA, por 7 dias, com icterícia mais acentuada, associado a edema de membros inferiores, tendo sido feita a hipótese de Hepatite, foi encaminhado à Belém, onde foi levado ao Hospital de Clinicas Gaspar Viana.

Em Belém, internado no Hospital de Clinicas Gaspar Viana, apresentava ascite, edema de membros inferiores, hepatomegalia, pele escurecida, dificuldade de ejaculação. Foram sugeridas as hipóteses de Hepatite, Colagenoses, que na ocasião foram afastadas por exames laboratoriais, ficando assim interrogadas as doenças de depósito, pois encontrava-se como dado positivo a elevação de ferritina sérica (>1000 mg/mL). Com a impressão diagnóstica de Hemocromatose foi encaminhado ao Ambulatório de Hematologia do HEMOPA.

No HEMOPA foi referenciado ao Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, onde prosseguindo a investigação clínica, foram solicitados Biópsia Hepática e Teste Genético para Hemocromatose Hereditária, sendo confirmada a hipótese, foi novamente encaminhado ao HEMOPA, para realização de tratamento clínico e acompanhamento.

D) Interrogatório complementar

D.1) Antecedentes Pessoais

Nega diabetes, hipertensão arterial, contato com Tuberculose. Nega doenças da quadra infantil. Refere atopia. Ex- etilista social, parou há 3 anos. Tabagista (1 carteira dia).

D.2) Antecedentes Familiares

Pai falecido de acidente da viação (trânsito).

Irmão falecido de neoplasia cerebral.

Relata casos de diabetes, hipertensão arterial, cardiopatia na família.

D.3) Moradia

Mora em casa de alvenaria, com 2 cômodos, 3 pessoas residem, sendo ventilada, possui rede de esgoto, consome água filtrada, tem 1 animal de estimação. Renda familiar de R\$1.000,00.

EXAME FÍSICO

A) GERAL:

Paciente em bom estado geral, consciente, orientado, normo-sômico, normolíneo, bom estado nutricional, eupneico, fascies atípica, atitude ereta normal e marcha dibásica, acianótico, anictérico, afébril ao toque. Mucosas hipocoradas +/- e pele de tonalidade escurecida.

B) ESPECÍFICO

B.1) Cabeça e pescoço:

Fâneros normoimplantados compatíveis com idade e sexo, ausência de gânglios palpáveis

B.2) Tórax

B.2.1) Inspeção estática:

Pilificação escassa e normoimplantada compatível com idade e sexo, forma com características de indivíduo brevelíneo,

B.2.2) Inspeção dinâmica:

Tipo respiratório misto com frequência respiratória de 18 incursões por minuto, ausência de tiragem e boa amplitude respiratória com expansão simétrica

B.2.3) Palpação:

Boa amplitude torácica, frêmito tóraco-vocal presente e normalmente distribuído pela superfície torácica, ausência de contratura muscular

B.2.4) Percussão:

Som claro pulmonar, maciço e submaciço fisiologicamente distribuídos

B.2.5) Ausculta:

Murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios.

B.3) Précordio:

B.3.1) Inspeção estática:

Pilificação normoimplantada e compatível com idade e sexo, sem circulação colateral.

B.3.2) Inspeção dinâmica:

Presença de ictus cordis em localização fisiológica, entre o 4º ou 5º espaço intercostal esquerdo e a linha hemiclavicular esquerda.

B.3.3) Palpação :

Ausência de frêmito catáreo ou pericárdico.

B.3.4) Percussão:

Som maciço

B.3.5) Ausculta Cardíaca:

Bulhas cardíacas normofonéticas, em 2 tempos, ritmo cardíaco regular, sem sopros. Frequência cardíaca: 75 batimentos.

B.4) Abdome

B.4.1) Inspeção estática:

Plano, cicatriz umbilical normoinserida, plana e de forma normal.

B.4.2) Inspeção dinâmica:

Movimentos respiratórios presentes, ausência de pulsação epigástrica, ausência de abaulamentos à manobra de Valsalva.

B.4.3) Ausculta:

Ruídos hidroaéreos presentes

B.4.4) Palpação e percussão:

Ausência de tumorações, abaulamentos, massas palpáveis ou visceromegalias. Doloroso difusamente à palpação principalmente em baixo ventre e hipocôndrio esquerdo. Som timpânico e maciço fisiologicamente distribuído

C) Extremidades:

Crepitações em joelho direito, limitação a rotação interna de ombro direito. Pulsos medianamente cheios, céleres, simétricos, ausência de genu valgo ou varo, ou deformidades.

RESULTADO DOS EXAMES DE ANÁLISES CLÍNICAS

No quadro 1, está listado os resultados de exames laboratoriais que avaliam os estoques férricos, em acompanhamento ambulatorial. No quadro 2 está o acompanhamento hematimétrico e avaliação de transaminases hepáticas.

Datas/exames	Ferritina	IST ⁽¹⁾	Transferrina	Ferro sérico
14/11/2005				77
12/12/2005	>1000	70,70%		
22/03/2006	1200			370
27/03/2006	>1000			
01/06/2006	1200		191	
05/09/2006	1200		191	
04/11/2006	6130			318
01/03/2007	4619			
05/03/2007	3949			
13/03/2007	4496			
13/04/2007	5100			
27/06/2007	3086			
06/11/2007	2435			
18/02/2008	1970			
20/02/2008	481			
Valores de referência	10 a 100ng/ml	20%-50%	200 a 400ng/dl	35-168

Fonte: Prontuário médico do paciente na fundação HEMOPA

Quadro1 – Dados laboratoriais dos estoques férricos do paciente no período de 14/11/2005 à 20/02/2008

(1) Índice de saturação de transferrina

Datas/exames	Hemoglobina	Hematócrito	ALT ⁽¹⁾	AST ⁽²⁾	glicemia
14/11/2005	13,3	39			
12/12/2005					
22/03/2006	12,8	37,3	123	76	
27/03/2006	12	37	134	175	85
05/09/2006	13,4	38			
04/11/2006	13,7	36,9	105	68	
01/03/2007	12,1	34,5			86
05/03/2007	11,7	33,5	91	73	
13/03/2007	12,4	38,1	103	88	
27/06/2007	11,3	36,1			
06/11/2007	14	39,2	40	78	
08/02/2008	14,6	44			
18/02/2008	12,3	37,5			80
20/02/2008	12,8	38			
Valores de referência	12 a 18g/dl	36 a 55%	10 a 34U/L	10 a 31U/L	

Fonte: Prontuário médico do paciente na fundação HEMOPA

Quadro2 – Dados laboratoriais da evolução do paciente no período de 14/11/2005 à 20/02/2008

(1) Alanina Aminotransferase

(2) Aspartato Aminotransferase

EXAMES COMPLEMENTARES

Dosagens hormonais: Data: 04/04/2006

Testosterona total: 0,03ng/dl

Referência: 1,95 a 11,38ng/dl

Hormônio folículo estimulante: 0,36mU/ml

Referência: 1,0 a 8,0 mU/ml

Hormônio luteinizante: 0,11mU/ml

Referência: 2.0 a 12.0 mU/ml

Hormônio tireoestimulante: 0,69mUI/L	Referência: 0,3 a 5,0 mUI/L
Tiroxina: 9,85mcg/dl	Referência: 5,0 a 12,0 mcg/dl
Prolactina: 3,24ng/ml	Referência: 0,6 a 30,0 ng/ml

Histopatológico – MATERIAL Biopsia Hepática Data: 18/11/2005

MACROSCOPIA

Um fragmento alongado, acastanhado e tortuoso medindo cerca de 0,8 x 0,1x 0,1 cm , fragmentadas ao manuseio.

MICROSCOPIA

Fragmentos de tecido hepático com arquitetura conservada, apresentando sete espaços portas, estes são aumentados por fibrose moderada que formam septos porto-portas. O observa-se em raros histiócitos pigmento de hemossiderina coradas pelo Perls e infiltrado inflamatório, mínimo. Alguns hepatócitos apresentam esteatose que é focal e os demais aumento de tamanho com citoplasma contendo abundante pigmento de hemossiderina, que se coram pelo Perls é difuso. A trama reticulínica esta conservada e há colapso reticulínico na zona 1, confirmando fibrose periportal. As células de Kupfer estão discretamente aumentadas, também contendo pigmento férrico, em algumas. Há predomínio de acúmulo de células, parenquimatosa na zona 1.

Conclusão: Hemossiderose, estagio 4, com fibrose portal e septos, compatível com Hemocromatose.

Estudo Genético da Hemocromatose Data: 15/12/2005

Método: PCR –RELP para mutações pontuais C282Y e H63D.

C282Y : NEGATIVO Ausência da mutação nos dois cromossomos (dois alelos)

H63D: NEGATIVO Ausência da mutação H63D nos dois cromossomos (dos alelos)

Nota: Mutações em outros genes ou outras mutações que causem hemocromatose não estão excluídas por este exame.

Tomografia Computadorizada de Abdômen Superior Data: 11/11/05

Os seguintes aspectos foram observados:

Pequenas calcificações grosseiras no segmento VII do lobo hepático direito.

Fígado restante,baço,pâncreas adrenais e rins com morfologia ,dimensões e densidade parenquimatosa normais.

Não se observa dilatação dos canais biliares intra ou extra-hepáticos e do sistema coletor de ambos os rins.

Vesícula biliar ectasiada com forma, paredes e conteúdo normais.

Veia cava inferior, artéria aorta e retro peritônio de aspecto anatômico com densidade normal.

Estrutura óssea preservada.

Após a injeção endovenosa do meio de contraste triodado, não se observou realce anômalo significativo.Impressão diagnóstica:

1. Pequenas calcificações grosseiras no segmento VII do lobo hepático direito
2. Vesícula biliar ectasiada.

Ultrassonografia de Abdome total Data: 06/04/2006

Evidenciou sinais de aumento volumétrico hepático e presença de calcificação de aspecto residual no lobo direito, sem evidencia de outras maiores alterações ao longo da estrutura parenquimatosa do fígado.

Densitometria óssea fêmur proximal direito Data: 05/03/2007

Osteopenia femoral, com diminuição de 28% da massa óssea.

Densitometria óssea Coluna Lombar Data: 05/03/2007

Osteoporose na coluna lombar, diminuição de 27% da massa óssea em L1-L4 (-2,8 DP)

Ultra-sonografia mamária data: 05/03/2007

Exame dentro dos padrões da normalidade

Ultra-sonografia de Abdome superior Data: 05/03/2007

Dentro dos padrões da normalidade

Tomografia computadorizada de Crânio Data: 06/03/2007

Dentro dos padrões da normalidade

Densitometria óssea de Coluna Lombar Data: 11/01/2208

Osteopenia no segmento L1-L4 (-2,0 DP) e no colo de fêmur(-2,1DP)

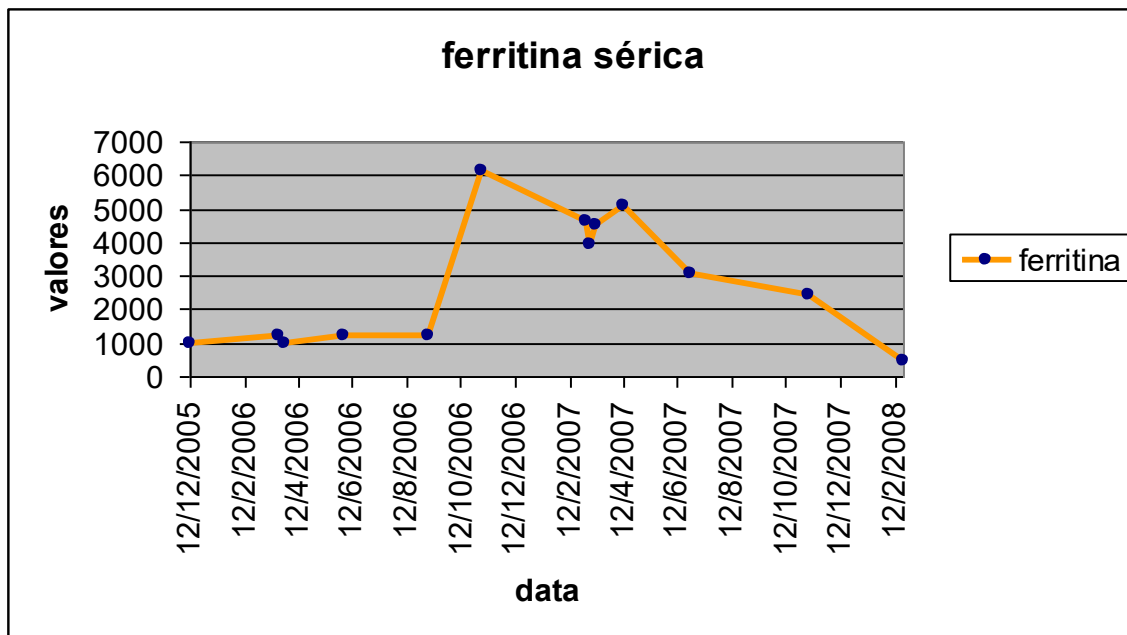
TERAPÊUTICA ESPECÍFICA

Em relação a tratamento instituído, é submetido a Sangria semanal de 500ml em Hospital de Altamira, Desferal na dose de 30mg/dia, Cálcio na dose de 625mg/dia (2 comprimidos à noite), Vitamina D 200UI pela manhã, e esteróide injetável (propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isocaproato de testosterona, caproato de testosterona), 1 ampola ao mês.

EVOLUÇÃO

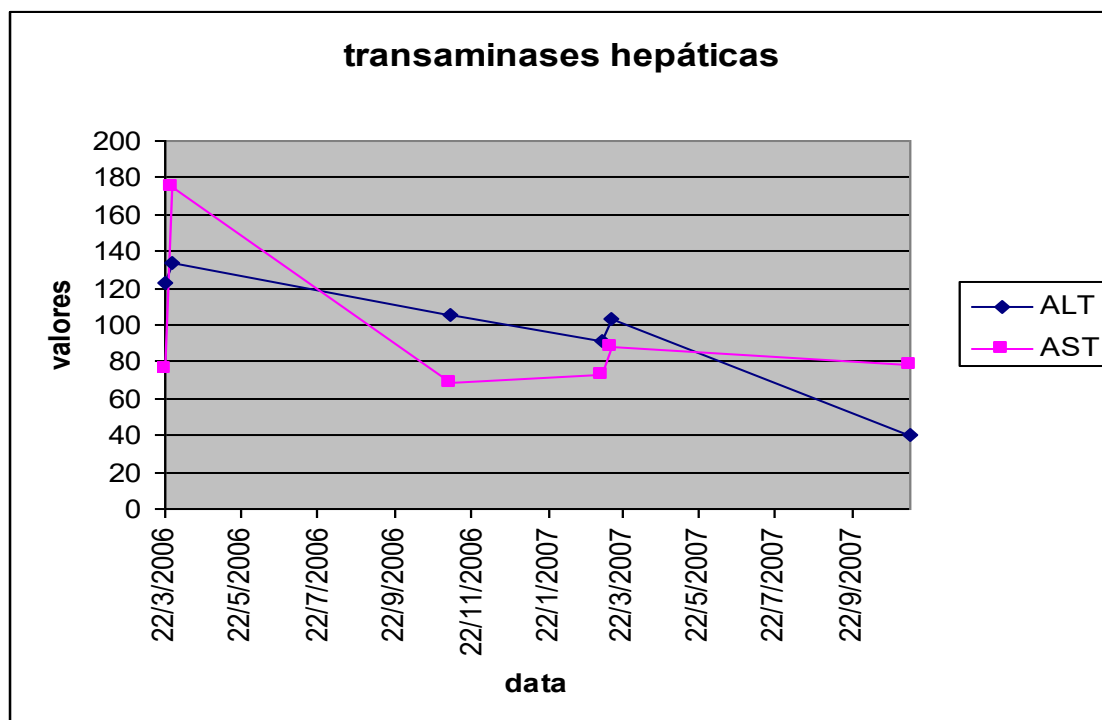
Atualmente, o paciente relata melhora dos sintomas, queixando-se de artralgia, perda de força muscular, e astenia. Faz acompanhamento no Grupo do Fígado da FSCMPA, Fundação HEMOPA e Serviço de Endocrinologia.

As figuras abaixo mostram a evolução do paciente através de exames laboratoriais, ferritina sérica, transaminases hepáticas, hematimetria e glicemia de jejum.



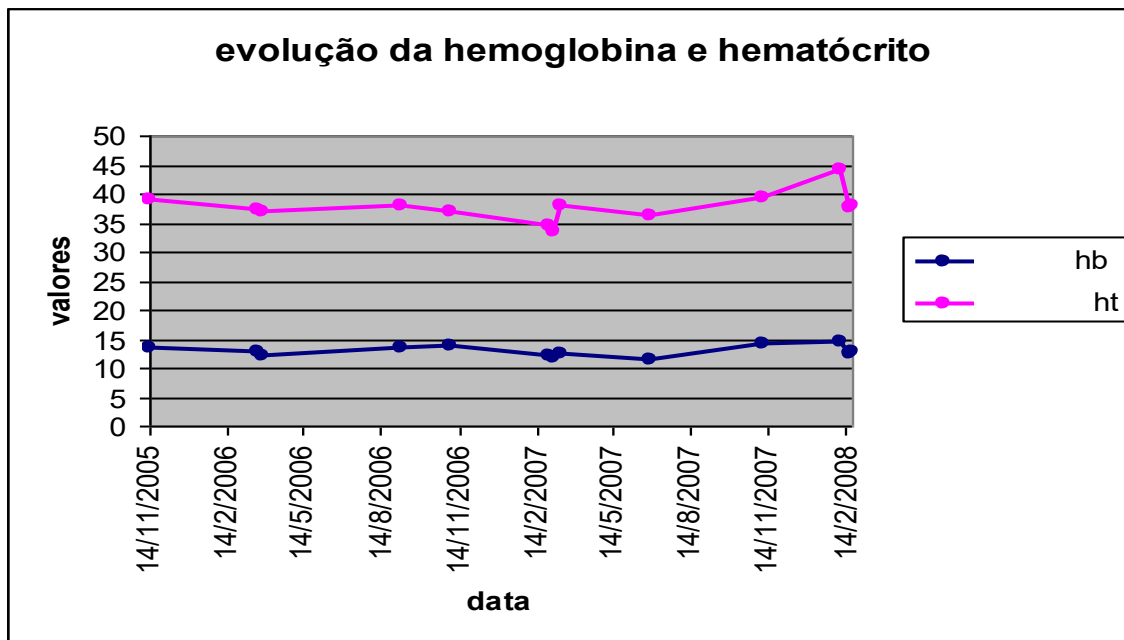
Fonte: Prontuário médico do paciente na fundação HEMOPA

Figura 7 – Evolução da ferritina sérica do paciente no período de 14/11/2005 à 20/02/2008



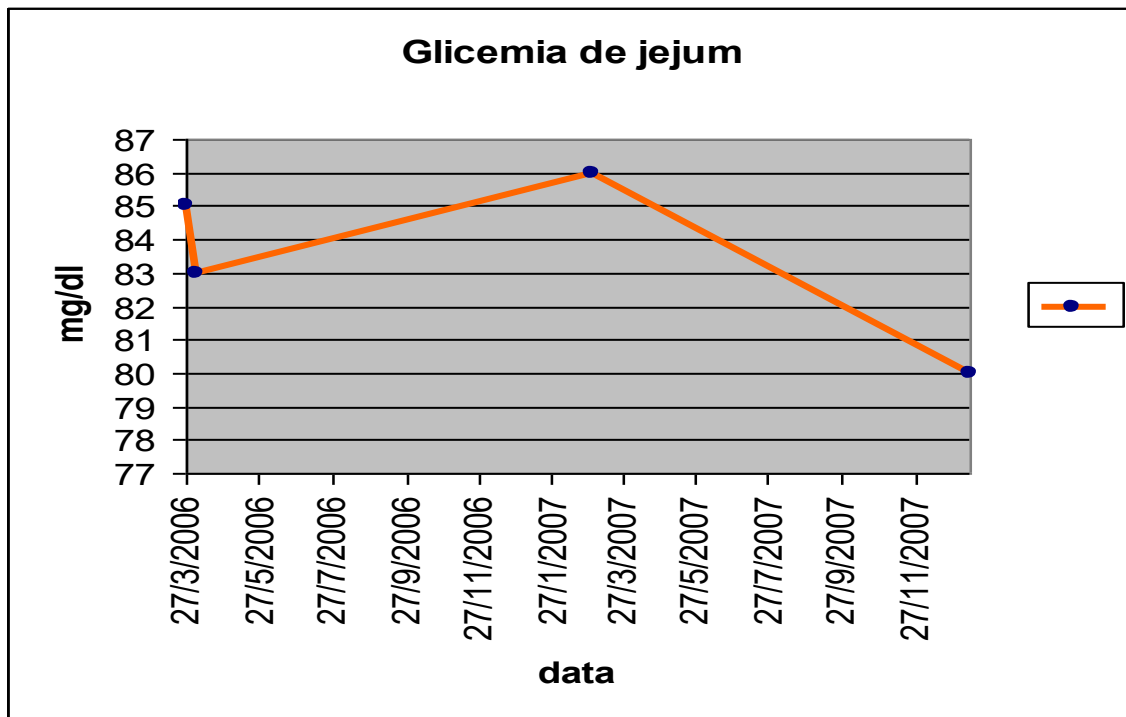
Fonte: Prontuário médico do paciente na fundação HEMOPA

Figura 8 – Evolução das transaminases hepáticas do paciente no período de 14/11/2005 à 20/02/2008



Fonte: Prontuário médico do paciente na fundação HEMOPA

Figura 9 – Evolução da hemoglobina e hematócrito do paciente no período de 14/11/2005 à 20/02/2008



Fonte: Prontuário médico do paciente na fundação HEMOPA

Figura 10 – Evolução da glicemia de jejum do paciente no período de 14/11/2005 à 20/02/2008

6. DISCUSSÃO

A Hemocromatose Hereditária é uma doença genética do metabolismo do ferro e é caracterizada por dano tecidual que resulta em acúmulo anormal de ferro em vários órgãos. A doença é usualmente conseqüência da absorção aumentada de ferro pelo trato gastrointestinal, que resulta em deposição de ferro em tecidos, particularmente em fígado, coração e pâncreas (QASEEM et al, 2005).

Segundo FEDER et al. (1996) , esta enfermidade, é uma doença autossômica recessiva que se expressa de maneira mais freqüente, precoce e severa nos homens que nas mulheres, numa relação estimada de 10:1 , o que corresponde ao nosso achado (caso relatado) .

E para JACKOWSKI, REBELLO, FAUCZ (2004), os pacientes homens desenvolvem normalmente os sintomas entre os 40 e 60 anos de idade, fato que não foi observado no Caso Clínico deste estudo.

De acordo com Cançado (2007), analisando a população brasileira, a idade mediana dos doentes foi de 51 anos, variando entre 35 anos e 78 anos, com predomínio de indivíduos caucasóides e do sexo masculino. Quanto à faixa etária, 50,0% encontravam-se entre 31 e 50 anos e 46,0% acima de 51 anos.

O início da doença é insidioso, com sintomas inespecíficos que incluem astenia, letargia, fadiga, artralguas, perda da libido ou impotência sexual entre os homens e amenorréia entre as mulheres (POWELL, LEGGETT, CRAWFORD, 1999; GALIZZI FILHO, 1999; BACON e TAVILL, 1997). A hepatomegalia está presente em cerca de 95% dos pacientes sintomáticos e geralmente precede o desenvolvimento de sintomas ou alterações dos testes de função hepática (BACON e TAVILL, 1997; BACON et al. 1999).

O paciente deste Relato de caso, 28 anos, do sexo masculino, pardo, relata um início insidioso de astenia e artralgia, manifestada num período de 10 anos, que se acentuou associado com outros sintomas, como hepatomegalia, hiperpigmentação cutânea, dificuldade de ejaculação, onde foram aventadas várias hipóteses diagnósticas

e somente foi diagnosticado aos 28 anos, o que está em parte fora dos dados literários, já que esta é uma doença que geralmente se desenvolve após a quarta década de vida, sendo mais comum em caucasianos.

As manifestações clínicas dependem do grau de sobrecarga de ferro. Nos primeiros anos de vida não há qualquer sintoma ou sinal. Porém, após algumas décadas, quando os depósitos de ferro tornam-se elevados, começam a surgir os primeiros sintomas que são em sua maioria muito inespecíficos e não apontam para nenhum órgão ou sistema. Com a evolução da sobrecarga de ferro há um comprometimento maior dos órgãos envolvidos com o risco de desenvolver cirrose, diabetes, cardiomiopatias, artrites, hipogonadismo, hiperpigmentação da pele (BACON et al. 1999).

Assim como a literatura acima descreve, a sobrecarga de ferro no paciente em estudo evoluiu com fadiga, fraqueza, perda de peso, se acentuando e comprometendo outros órgãos, ocasionando hiperpigmentação da pele, hipogonadismo, hepatomegalia.

O diagnóstico de HH baseia-se na identificação de sinais e sintomas sugestivos da doença, na detecção de anormalidades bioquímicas do metabolismo do ferro e, finalmente, na comprovação da deposição acentuada do metal no fragmento de biópsia hepática e/ou por meio da realização de testes genéticos para a detecção de mutações da HH hereditária (C282Y e H63D) (SOUZA, CARVALHO-FILHO, CHEBLI, 2001).

Os exames laboratoriais no início do tratamento, demonstraram grande elevação de ferritina, índice de saturação de transferrina, e ferro sérico, o que levou à suspeita de Hemocromatose Hereditária .

De acordo com o exposto acima, a impressão diagnóstica é geralmente baseada em parâmetros elevados de ferro sérico ou elevadas concentrações séricas das enzimas hepáticas (BARTON, 1997).

Tal como referido anteriormente, para estabelecer o diagnóstico de hemocromatose com ou sem sobrecarga de ferro precisamos de uma combinação de testes em medidas bioquímicas de ferro, exame clínico, teste genético familiar e biópsia hepática (POWELL et al, 1998).

A descoberta do gene da HH, referido como HFE, foi primeiramente anunciada em 1996. Duas mutações foram identificadas no HFE, uma que resulta na mudança de cisteína da posição 282 para tyrosina (C282Y), e a segunda que resulta na mudança da histidina da posição 63 para aspartato (H63D). No mínimo quatro estudos determinaram a presença dessas anormalidades em pacientes com fenótipo da hemocromatose (BACON E NOWICKI, 2000).

O teste genético para hemocromatose por reação de cadeia de polimerase no paciente detectou ausência da mutação nos dois cromossomos (dois alelos), para as mutações C282Y e H63D do gene HFE. Este fato contraria a literatura e reforça a idéia de heterogenicidade de nossa região, de acordo com localização geográfica e origem étnica.

A homozigose para a mutação C282Y foi encontrada em 82% de 100%, enquanto que a heterozigose, um alelo para C282Y e um alelo para H63D, foram encontrados em 4% de 5%. Aproximadamente 8% de 10% dos pacientes com fenótipo de hemocromatose não apresentaram evidência de anormalidade genética, sugerindo outra síndrome de sobrecarga de ferro nesses pacientes (BACON E NOWICKI, 2000).

A prevalência das mutações de C282Y e H63D nos pacientes brasileiros com HH permanece desconhecida. A análise da população que possui estas mutações mostra uma freqüência alélica para C282Y de 3 a 8 vezes inferior nos brasileiros quando comparado aos Caucasianos do Norte Europeu, enquanto que a freqüência alélica da H63D é similar em ambos grupos populacionais (PEREIRA, MOTA & KRIEGER 2001; AGOSTINHO,1999; MERRYWEATHER-CLARKE et al,1997).

No Brasil, os estudos de prevalência da HH são ainda muito escassos, porém é possível encontrar um alelo mutante em 4% a 7% da população geral da região Nordeste do País (GOCHEE; POWELL, 2001). Tendo em vista a heterogeneidade genética observada no Brasil, devido à grande mistura étnica de negróides, caucasóides e ameríndios, a freqüência da mutação C282Y pode sofrer variação comparada a populações em outros países (ALVES-SILVA et al,2000; CARVALHO-SILVA et al, 2001).

Existe a possibilidade que outras mutações ainda não conhecidas no gene HFE ou em outro loci estejam envolvidas no metabolismo do ferro e relacionadas à HH nos pacientes brasileiros. A esse respeito, um locus originário no braço longo do cromossomo 7, receptor de transferrina 2 (TFR2), foi recentemente associado com HH não associada ao HFE em famílias italianas (BITTENCOURT et al. 2002).

O paciente foi submetido à biópsia hepática percutânea que revelou fígado com hemossiderose estágio 4, com fibrose portal e septos, compatível com Hemocromatose.

A literatura mostra que a biópsia do fígado de um paciente com hemocromatose primária hereditária apresenta grande depósito de ferro parenquimatoso intra-hepatocítico em áreas periportais. Em estágios mais avançados da doença, ocorre hemossiderose em células de Kupffer. Já a biópsia de fígado de pacientes com hemocromatose secundária, geralmente apresenta a característica de depósito férrico intra-hepatocítico periportal, isto é, padrão hemocromatótico. Na grande maioria das vezes, os depósitos secundários de ferro são do tipo hemossideróticos, isto é, em células de Kupffer (MARTINS et al, 2006).

Segundo Souza, Carvalho-Filho e Chebli, (2001) a remoção de ferro por venissecção ainda é a principal modalidade terapêutica para a HH, com indícios evidentes de melhora da sobrevida em vários estudos. O tratamento visa apenas os homozigotos e tem por finalidade esgotar os estoques corpóreos aumentados do metal, procurando levá-los aos seus níveis normais. A maioria dos autores preconiza programa semanal ou quinzenal de flebotomias de 500 ml (perda de 250 mg de ferro), de acordo com a tolerância de cada indivíduo (menor nos indivíduos idosos), com duração de alguns meses até 2 a 3 anos, conforme a precocidade do diagnóstico e do tratamento, até que os estoques em excesso de ferro sejam esgotados.

O paciente deste estudo é submetido à Sangria semanal de 500 ml, desferal na dose de 30mg/dia, Cálcio na dose de 625mg/dia (2 comprimidos à noite), Vitamina D 200UI pela manhã, e esteróide injetável (propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isocaproato de testosterona, caproato de testosterona), 1 ampola ao mês, se beneficiando desta associação de modalidades terapêuticas há quase 4 anos.

Também se utiliza no tratamento da HH a deferoxamina que é um agente quelante do ferro introduzido na prática clínica há mais de 20 anos. Entretanto, não é recomendada habitualmente no tratamento da HH já que é droga de alto custo, de administração trabalhosa (geralmente como infusão subcutânea contínua em período de 12 horas por 4 a 6 dias por semana através 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 (SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

A detecção e o tratamento precoces evitam as conseqüências mórbidas da hemocromatose. Os pacientes sintomáticos não-tratados apresentam uma taxa de sobrevivência de 20% após cinco anos. Mesmo nos pacientes com cirrose, a flebotomia pode aumentar a taxa de sobrevivência após 10 anos para 75%. Com freqüência observa-se uma melhora da insuficiência cardíaca, embora ela possa se agravar, a despeito da depleção de ferro. O hipogonadismo não é corrigido pela flebotomia, e o diabetes pode melhorar porém raramente desaparece (HERBERT, 2002).

7. Conclusão

Sabe-se que a hemocromatose se define como um distúrbio comum do armazenamento de ferro, resultando no depósito de quantidades excessivas desse elemento nas células parenquimatosas do coração, hipófise, gônadas, pele e outros órgãos, como pâncreas e fígado, com posterior dano estrutural e funcional destes, levando a manifestações clínicas como fadiga, fraqueza, artralgia, impotência, dor abdominal, amenorréia, pele de cor cinza-ardósia, cirrose e diabetes mellitus.

O prognóstico da HH depende diretamente do acúmulo de ferro, logo, os pacientes submetidos a flebotomias durante os primeiros 18 meses de tratamento têm melhor prognóstico. A expectativa de vida é normal, se as flebotomias forem iniciadas antes do surgimento de complicações da doença como cirrose e, mesmo nos cirróticos, a taxa de sobrevivência em 10 anos, após normalização dos estoques de ferro, é de 80%, bem superior àquela de outras formas de cirrose hepática, por isso a importância do diagnóstico precoce.

O relato de caso nos mostra um paciente que se enquadra no perfil do quadro encontrado na literatura, exceto pela idade de aparecimento dos sintomas que neste caso foi em torno dos vinte anos, antecedendo as expectativas que é em torno da quarta década de vida, e pela raça que é predominante em caucasianos e este caso trata-se de um pardo, o que reflete bem nossa miscigenação brasileira.

O paciente deste estudo é submetido a Sangrias semanais há quase 4 anos, além de fazer uso de quelante (mesilato de deferoxamina) de forma irregular, de acordo com resposta clínica, associado a Cálcio, Vitamina D, e esteróide injetável e vem se mostrando bem adaptado ao tratamento, referindo melhora significativa dos sintomas sem apresentar sinais e sintomas de complicações mais graves da doença como cirrose hepática, cardiomiopatia e diabetes mellitus.

Baseado na eficiência da terapêutica somado ao diagnóstico precoce da enfermidade observado neste relato de caso é que se observa como é importante se ter um maior grau de suspeição desta doença precocemente, mesmo diante de sinais e

sintomas inespecíficos, pois, dessa maneira, pode-se diminuir a morbidade, melhorar a qualidade de vida e diminuir os custos inerentes ao tratamento.

REFERÊNCIAS

ADAMS PC. Factors affecting rate of iron mobilization during venesection therapy for genetic hemochromatosis. **Am J Hematol**, n. 58, p. 16-19, 1998.

ADAMS PC, GREGOR JC, KERTESZ AE, VALBERG LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. **Gastroenterology**, n.109, p. 177-188, 1995.

ADAMS PC. Implications of genotyping of spouses to limit investigation in children in genetic hemochromatosis. **Clin Genet**, n. 53, p. 176-178, 1998

ADAMS PC. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis? **Am J Gastroenterol**, n. 96, p. 567-569, 2001.

ADAMS PC, VALBERG LS. Evolving expression of hereditary hemochromatosis. **Semin Liver Dis**, n.16, p.47-54, 1996.

ADAMS P, ZACCARO D, MOSES G, et al. Comparison of the unsaturated iron binding capacity with transferrin saturation as a screening test to detect C282Y homozygotes for hemochromatosis in 101,168 participants in the HEIRS Study. **Clin Chem**. n. 51, p. 1048-1051, 2005.

ALBERTO, F. L. in ZAGO, M.A , FALCÃO, R.P. , PASQUINI, R . Hematologia Fundamentos e prática. Editora Atheneu, São Paulo, 2001.

ASBERG A, HVEEM K, THORSTENSEN K, et al. Screening for hemochromatosis—high prevalence and low morbidity in an unselected population of 65,238 persons. **Scand J Gastroenterol**. n. 36, p. 1108-1115, 2001.

BACON BR. Diagnosis and management of hemochromatosis. **Gastroenterology**, n. 113, p. 995-999, 1997.

BACON BR. Hemochromatosis: diagnosis and management. **Gastroenterology**, n. 120, p. 718-725, 2001.

BACON BR, SADIQ S. Hereditary hemochromatosis: diagnosis in the 1990's. **Am J Gastroenterol**, n.92, p.784-789, 1997.

BACON BR, TAVILL AS. Hemochromatosis and the iron overload syndromes. In: Zakim D, Boyer TD, eds. **Hepatology. A textbook of liver disease**. Philadelphia: Saunders, p. 1439–1472, 1996.

BARTON, JC; BARTON, NH; ALFORD,TJ. Diagnosis of Hemochromatosis Probands. **The American Journal of Medicine**, v.103. p. 498-503, Dec.1997

BARTON JC, MCDONNELL SM, ADAMS PC, et al. Management of hemochromatosis. **Ann Intern Med**, n. 129, p. 932-939, 1998.

BATTS KP, Iron overload syndromes and the liver. **Modern Pathology**, n.20, p. 31-39, 2007

BEUTLER E, FELITTI V, KOZIOL J, et al. Penetrance of the 845G to A(C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. **Lancet**, n. 359, p. 211-218, 2002.

CANCADO, R D.; CHIATTONE, C S.. Anemia of chronic disease. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, 2002.

COGSWELL ME, MCDONNELL SM, KHOURY MJ, FRANKS AL, BURKE W, BRITTENHAM G. Iron overload, public health and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. **Ann Intern Med**, n. 129, p. 971-979, 1998.

CRAWFORD JM. The liver and biliary tract. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: **WB Saunders**, p. 845-901, 1999.

DADONE MM, KUSHNER JP, EDWARDS CQ, BISHOP DT, SKOLNICK MH. Hereditary hemochromatosis: analysis of laboratory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. **Am J Clin Pathol**, n. 78, p. 196-207, 1982.

DUANE P, RAJA KB, SIMPSON RJ, et al. Intestinal iron absorption in chronic alcoholics. **Alcohol Alcoholism**, n. 27, p. 539-544, 1992.

DANTAS, W. Hemocromatose Hereditária. Revista de Gastroenterologia del Peru. Volumen 21, nº 01, 2001.

EDWARDS CQ, KUSHNER JP. Screening for hemochromatosis. **N Engl J Med**, 328, p. 1616-1620,1993.

FABRIS C, TONIUTTO P, SCOTT CA, et al. Serum iron indices as a measure of iron deposits in chronic hepatitis D. **Clin Chim Acta**, n. 304, p. 49-55, 2001.

FARGION S, MANDELLI C, PIPERNO A, CESANA B, FRACANZANI AL, FRAQUELLI M, BIANCHI PA, FIORELLI G, CONTE D. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. **Hepatology**, n. 15, p. 655-659, 1992.

FUJIKI,E.N., HONDA,E.N.,OHARA.C.H. Hemocromatose, artropatia prótese total de quadril Relato de um caso .Revista Brasileira de Ortopedia volume 28, nº 11/12 Nov/Dez, 1993.

GARRIDO, L.L, MUNANTE, J.H, CABALLERO, V. V *et al.* **Hemocromatosis Hereditaria**. *Rev. gastroenterol. Perú*, oct./dic. 2003, vol.23, no.4, p.302-306.

GEORGE DK, GOLDWURM S, MACDONALD GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. **Gastroenterology**, n. 114, p. 311-308, 1998.

GUYADER D, JACQUELINET C, MOIRAND R, TURLIN B, MENDLER MH, CHAPERON J, DAVID V, BRISSOT P, ADAMS P, DEUGNIER Y. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. **Gastroenterology**, n.115, p. 929-936, 1998.

HALLIDAY JW, SEARLE J. Hepatic iron deposition in human disease and animal models. **Biometals**, n. 9, p. 205-209, 1996.

HAQUE S,CHANDRA B, GERBER MA, et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: A clinicopathologic study. **Human Pathol**, n. 27, p. 1277-1281,1996.

HARRISON, T.R. **Medicina interna**. 14.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1998.v.2

HERBERT, p.n. in CECIL Medicina Interna Básica. Editora Guanabara Koogan,2002.

HOFFBRAND, A.V., PETTIT, J.E., MOSS, P.A.H. Fundamentos em hematologia. 4ª Edição. Porto Alegre, Artmed:2004.

JACKOWSKI, D. , REBELLO, E.S., FAUCZ, F.R. Análise da frequência da mutação C282Y na população paranaense. Revista Estudos de Biologia, v.26, n.55, p.11-18, Abr./Jun.2004 Revista Estudos de Biologia, v.26, n.55, p.11-18, Abr./Jun.2004

LUDWIG J, HASHIMOTO E, PORAYKO MK, MOYER TP, BALDUS WP. Hemosiderosis in cirrhosis: a study of 447 native livers. **Gastroenterology**, n. 112, p. 882-888, 1997.

KOWDLEY, KV. Survival After Liver Transplantation in Patients With Hepatic Iron Overload: The National Hemochromatosis Transplant Registry. **Gastroenterology**, n. 129, p. 494-503, 2005

KUMAR, V. ABBAS, A. K. FAUSTO, N. **Robbins & Cotran/Patologia: bases patológicas das doenças**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005

MARTINELLI, A . L. C. et al. Hereditary hemochromatosis in a Brazilian university hospital in São Paulo State. *Genetics and Molecular Research*, 4 (1): 31-38 2005.

MARTINS, A.P.C., et al. Cirrose hepática hemocromatose neonatal secundária associada à tirosinemia tipo 1: relato de um caso e diagnóstico diferencial com hemocromatose primária hereditária. **J Bras. Patol.Méd. Lab.**, V.42, n.2, p.127-132, abr.2006

MCDONNELL, SM. A Survey of 2,851 Patients with Hemochromatosis: Symptoms and Response to Treatment. **The American Journal of Medicine**, v. 106, p. 619-624, Jun. 1999

MCDONNELL SM, WITTE D, MCINTYRE R, COGSWELL ME. Strategies to increase case detection of hemochromatosis. **Ann Intern Méd**, n.129, p. 987-992, 1998.

MCLAREN GD. Iron-overload disorders. In: Mazza JJ, ed. **Manual of clinical hematology**. Boston: Little, Brown, 1995 , p.128.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Saúde, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e Sobrecarga de Ferro. Deferoxamina e Deferiprona. PORTARIA Nº 75, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2006

MOIRAND R, ADAMS PC, BICHELER V, BRISSOT P, DEUGNIER Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. **Ann Intern Méd**, n. 127, p. 105-110, 1997.

NIEDERAU C, ERHARDT A, HAUSSINGER D, STROHMEYER G. Haemochromatosis and the liver. **J Hepatol**, n. 30, p. 6-11, 1999.

NIEDERAU C, FISCHER R, PURSCHEL A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. **Gastroenterology**, n. 110, p. 1107-1119, 1996.

NIEDERAU C, FISCHER R, SONNENBERG A, STREMMEL W, TRAMPISCH HJ, STROHMEYER G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. **N Engl J Med**, n. 313, p. 1256-1262, 1985.

OLYNYK JK, BACON BR. Hepatitis C and iron. In: Liang JT, Hoofnagle JH, editors. Hepatitis C-Biomedical Research Reports, New York: **Academic Press**, p. 415-426, 2000.

OLYNYK JK. Hereditary haemochromatosis: diagnosis and management in the general era. **Liver**, n. 19, p. 73-80, 1999.

PIETRANELO A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease. **N Engl J Méd**, n. 350, p. 2383-2397, 2004.

PINTO, J.P. et al. Protective role of calreticulin in HFE hemochromatosis. **Free Radical Biology & Medicine** 44 (2008) 99–108.

POWELL LW, DIXON JL, RAMM GA, ANDERSON GJ, SUBRAMANIAM VN, PURDIE DM, HEWETT DG, et al. The penetrance of HFE-associated hemochromatosis as assessed by clinical evaluation and liver biopsy in subjects identified by health checks, family screening or population screening. **Hepatology**, n. 40, p. 574, 2004.

POWELL LW, FLETCHER LM, HALLIDAY JW. Distinction between haemochromatosis and alcoholic siderosis. In: Hall P (ed). **Alcoholic Liver Disease**, 2nd edn. Edward Arnold: London, p.199-216, 1995.

POWELL LW, GEORGE DK, MCDONNELL SM, KOWDLEY KV. Diagnosis of hemochromatosis. **Ann of Intern Méd**, n.129, p925-931, 1998.

POWELL LW, SUBRAMANIAM VN, YAPP TR. Haemochromatosis in the new millennium. **J Hepatol**, n. 32, p. 28-62, 2000. Suplemento

ROETTO A, CAMASCHELLA C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis. **Best Practice Res Clin Haematol**, n.18, p. 235-250, 2005.

ROSMORDUC, O. Differential HFE Allele expression in Hemochromatosis Heterozygotes, **Gastroenterology**, n. 119, p. 1075-1088, 2000

RUEDA, A.C del; CID, J.AL-H.; ALVAREZ, J.P de. Hemocromatosis hereditaria. Diagnóstico clínico: manifestaciones precoces, procesos relacionados y formas atípicas. **An. Med. Interna (Madrid)**, Madrid, v. 19, n. 5, 2002.

SOUZA, A.F.M.; CARVALHO-FILHO, R.I.; CHEBLI, J.F. Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura. **Arq Gastroenterol**, V.38, n.3, p.194-202, jul./set. 2001

TAVILL AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. **Hepatology**, n. 33, p. 1321-1328, 2001.

VERRASTRO, T. in VERRASTRO T., LORENZZI, T.F., NETO, S.W. Hematologia e hemoterapia. Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia Clínica. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. pg 36-37.

WITTE DL, CROSBY WH, EDWARDS CQ, FAIRBANKS VF, MITROS FA. Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists: Hereditary hemochromatosis. **Clin Chim Acta**, n. 245, p. 139-200, 1996.

YANO M, HAYASHI H, WAKSAWA S, et al. Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol**, n. 97, p. 133-137, 2002.

APÊNDICES

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Baseado na Resolução Nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde)

PESQUISA: Hemocromatose Hereditária: revisão da literatura e relato de caso clínico.

Prezado Sr(a):

Seu quadro clínico foi selecionado para fundamentar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado **Hemocromatose Hereditária: Relato de Caso e Revisão de Literatura**. Esta pesquisa está sendo realizada por docente e discentes do curso de medicina da Universidade Federal do Pará com o objetivo de fazer revisão de literatura e relatar um caso clínico assistido pelo Ambulatório de Hematologia do HEMOPA com o diagnóstico de hemocromatose hereditária.

Com este estudo, se buscará diminuir a escassez de literatura a respeito do tema, além de mostrar a importância de ser dado o diagnóstico precocemente para se evitar as desastrosas seqüelas do acúmulo de ferro organismo.

Sua participação é de suma importância e consistirá em permitir que façamos uma exposição do seu quadro clínico, via prontuário médico, sendo assegurado, ao o senhor, o sigilo da sua identificação e informações pessoais. Queremos também deixar claro que **sua participação é de seu livre-arbítrio, não havendo pagamento** pela mesma, podendo também **não permitir que nós tenhamos acesso ao seu prontuário**.

Após a revisão da literatura e relato do seu caso, será realizado um trabalho de conclusão de curso pelos autores da pesquisa, ao qual será feita a divulgação para meio acadêmico e científico.

Pesquisador responsável

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO:

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa liberando o acesso ao meu prontuário.

Belém, ____ / ____ / ____.

Assinatura do entrevistado

