

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

Jeniffer Holland
Alessandra Barone Briani Fernandes
Complexo Educacional Faculdades
Metropolitanas Unidas (FMU).
Avenida Santo Amaro, 1239. Vila Nova
Conceição, São Paulo, SP. Brasil.
CEP: 04505-002.
E-mail: jey_red@hotmail.com

RESUMO

A Hemocromatose hereditária é uma desordem genética que gera acúmulo progressivo de ferro no organismo. O ferro é um elemento químico imprescindível ao organismo humano, que participa da síntese de hemoglobina, mioglobina e DNA bem como na constituição de várias enzimas. É absorvido pelas vilosidades do epitélio duodenal, armazenado em forma de ferritina e transportado no plasma pela transferrina. Contudo, em casos de excesso de absorção de ferro, o organismo não consegue excretá-lo, gerando acúmulo progressivo nos tecidos. A doença está associada a mutações gênicas, ligadas ou não ao gene HFE e divididas em subtipos. As mutações mais comuns ligadas ao HFE que causam hemocromatose tipo 1 são mutações dos genes C282Y, H63D e S65C; As mutações não relacionadas ao HFE causam hemocromatose do tipo 2A, 2B, 3 e 4, onde ocorrem respectivamente, mutação no HJV, gene da hemojuvelina; mutação no HAMP, gene da hepcidina; mutação no TFR2, receptor 2 da transferrina e mutação no SLC40A1, gene da ferroportina. Esses genes estão relacionados à absorção de ferro e uma absorção descontrolada com consequente excesso de ferro, que é altamente tóxico aos tecidos, acumula principalmente em órgãos como fígado, coração, baço, pele, glândulas endócrinas, causando lesões e fibrose induzindo a cirrose, diabetes, insuficiência cardíaca, hipogonadismo e em alguns casos carcinoma em estágios mais avançados. O artigo tem como objetivo elucidar como o diagnóstico e tratamento de hemocromatose podem influenciar no curso da doença, com melhora no bem-estar e aumento de sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: hemocromatose; ferritina; hepcidina; ferroportina;

sobrecarga de ferro; hemojuvelina.

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis is a genetic disorder that causes progressive iron overload in body. Iron is indispensable to human organism, it participates in hemoglobin, myoglobin and DNA syntheses besides acts in formation of many enzymes. It is absorbed by duodenum epithelium villi being stored as ferritin and transported by transferrin. However in cases with iron over absorption, body cannot excrete the iron, causing progressive iron overload in tissues. Pathology is associated with related mutations or not with HFE gene and divided by subtypes. The most common mutations are divided in hemochromatosis type I, related to HFE, with mutations on C282Y, H63D and S65C genes; Mutations not related to HFE causes types 2A and 2B, 3 and 4 with respectively mutations on HJV gene, hemojuvelin gene; mutations on HAMP, hepcidin gene; mutations on TRF2, transferrin receptor-2 and mutations on SLC40A1, ferroportin gene. These genes are related to iron absorption and uncontrolled absorption consequentially with iron overload that is highly toxic to tissues, overloading specially in organs as liver, heart, spleen, skin, endocrine glands, causing lesion and fibrosis, inducing to cirrhosis, diabetes, heart insufficiency, hypogonadism and even carcinoma in advanced stages. This paper aim to elucidate how diagnose and treatment of hemochromatosis can influence in disease curse how improvement in well-being and increase patients survival.

Key words: hemochromatosis; ferritin; hepcidin; ferroportin; hemojuvelin; iron overload.

1. INTRODUÇÃO

A hemocromatose foi mencionada pela primeira vez por Trousseau em 1865 e Troisier em 1971, quando citaram casos de autópsias de pacientes diabéticos com características de acúmulo de ferro, contudo, a expressão Hemocromatose foi definida apenas em 1889 por Von Recklinghausen, patologista alemão, que a nomeou para relatar um achado necroscópico

referente a casos de pigmentação da pele, conhecido como “diabetes de bronze”, sendo somente em 1935 que Sheldon definiu a origem da doença como hereditária. Em 1996, Feder e colaboradores identificaram uma mutação no gene HFE, no braço curto do cromossomo 6p21.3, que gera a troca da cisteína pela tirosina na posição 282 da proteína (C282Y). A proteína HFE, expressa nas células das criptas duodenais, forma um complexo com transferrina e β 2microglobulina coordenando o receptor de transferrina e absorção de ferro. Posteriormente foram identificadas outras mutações relacionadas ao aumento de absorção e consequente acúmulo de ferro.¹⁻³

A quantidade de ferro absorvida é igualmente proporcional a quantidade excretada diariamente pelo organismo através da descamação do epitélio intestinal (aproximadamente de 1 a 2mg/dia), mas em casos de absorção aumentada, o organismo não consegue aumentar a excreção, causando acúmulo de partículas de ferro nos tecidos.⁴

Quando não diagnosticada e tratada por flebotomias ou terapias com quelantes de ferro, o excesso de ferro nos tecidos pode causar lesões, fibrose e insuficiência funcional principalmente no fígado, baço, coração, glândulas endócrinas, hipófise, articulações e pele.^{2,3,5}

A Doença está associada a mutações gênicas, ligadas ou não ao gene HFE e divididas em subtipos. As mutações mais comuns ligadas ao HFE são hemocromatose tipo 1: mutações dos genes C282Y, H63D e S65C; mutações não relacionadas ao HFE são tipos 2A, 2B, 3 e 4, onde ocorrem respectivamente, mutação no HJV, gene da hemojuvelina; mutação no HAMP, gene da hepcidina; mutação no TFR2, receptor 2 da transferrina e mutação no SLC40A1, gene da ferroportina.³

A hemocromatose é uma doença habitualmente encontrada em caucasianos descendentes de Celtas e do Norte Europeu, com grande incidência no noroeste da Europa, América do Norte, Austrália, Nova Zelândia; com baixa incidência em asiáticos e afro descendentes.^{1,2}

As mutações C282Y e H63D são as mais frequentemente encontradas na população brasileira, acometendo cerca de 2/3 de pacientes com

diagnóstico de hemocromatose.⁵

A manifestação da mutação C282Y em indivíduos dos Estados Unidos, Austrália e Europa variam respectivamente de 0,2% a 0,7% e entre 7% e 14%, com uma incidência de três a oito vezes maiores do que em indivíduos brasileiros; ao passo que, a mutação H63D é encontrada de duas a três vezes mais que a mutação C282Y, variando respectivamente entre 15% e 40% e entre 2,5% e 3,6%.² Contudo a presença da mutação, não necessariamente define os indivíduos afetados, uma vez a relação entre portador da mutação e afetado é relativamente baixa.³

Menos da metade dos indivíduos homocigotos para a mutação C282Y desenvolverá a sobrecarga do ferro devido à penetrância incompleta do alelo mutante, correlacionando a doença com outros fatores genéticos e ambientais. Os sinais e sintomas da doença aparecem gradualmente, nos homens entre 45 e 55 anos e nas mulheres apenas entre os 50 a 60 anos, devido a perdas significativas de ferro pela perda de sangue no período menstrual, pela gestação e lactação. Os sintomas mais comuns são dores nas articulações, dor na região abdominal, perda de peso, impotência sexual ou diminuição da libido e fadiga.⁴

A importância do diagnóstico da hemocromatose constitui a possibilidade de tratamento, modificando o curso da doença e seus desfechos. Quando diagnosticada e tratada precocemente, alguns agravamentos como cirrose hepática e hepatocarcinoma podem ser evitados. O presente artigo tem o objetivo elucidar como o diagnóstico, acompanhamento e tratamento prévio de hemocromatose hereditária podem influenciar no curso da doença, com significativa melhora no bem-estar e aumento de sobrevida dos pacientes.

2. METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um elemento químico de origem mineral imprescindível ao organismo humano participando da síntese de hemoglobina e mioglobina, atuando como catalisador metálico na síntese de catalase, citocromo e peroxidase, na síntese de DNA e na constituição de diversas enzimas. O organismo de um indivíduo adulto tem uma concentração de 4 a 5g de

ferro, sendo 67% ligados ao heme da hemoglobina, 10 % ligados a mioglobina, nas enzimas que contêm ferro e citocromos e uma pequena parte ligada a ferritina e hemossiderina em hepatócitos e em macrófagos do fígado, linfonodo, baço e medula óssea.^{2,3,15}

A absorção de ferro é realizada através das vilosidades do epitélio duodenal, por meio do transportador de metal divalente 1 (proteína DMT1), transportando apenas ferro em sua forma reduzida Fe^{2+} .⁴

Nas vilosidades do epitélio duodenal encontra-se o HFE, que ligado a beta-2-microglobulina e ao receptor de transferrina, administram a quantidade de DMT1, definindo qual a quantidade de ferro que deverá ser absorvida.⁴

O ferro da dieta quando de origem vegetal e cereal, é encontrado em sua forma férrica Fe^{3+} , sendo reduzido a Fe^{2+} para ser absorvido pelo enterócito, enquanto a proteína transportadora do heme1 (HCP1) faz o transporte do ferro Fe^{2+} (ligado ao heme). No caso de ferro proveniente da hemoglobina e mioglobina presentes na carne vermelha, este é separado da protoporfirina pela heme oxigenase e posteriormente liberado para o sangue.^{4,6}

A liberação do ferro para a corrente sanguínea é feita através da ferroportina, que além de ser o único mecanismo de saída do ferro é também receptor da hepcidina, proteína que coordena a aquisição do ferro.⁶

O ferro é armazenado na forma de ferritina ou transportado pela transferrina, que tem afinidade pelo ferro na forma Fe^{3+} , sendo assim, a hefestina faz a conversão de Fe^{2+} para Fe^{3+} auxiliando a ligação entre ferro e transferrina. A hepcidina inibe a ação da ferroportina, logo, quando ocorre grande concentração de hepcidina, o ferro fica armazenado no enterócito em forma de ferritina.³

A transferrina tem uma capacidade de transportar até 12mg de ferro, porém em condições normais utiliza-se somente 30% dessa capacidade. Quando excede a saturação da capacidade da transferrina, ocorre a liberação de ferro livre na corrente sanguínea, que é tóxico aos tecidos,

causando lesões teciduais.⁷

3. HEMOCROMATOSE TIPO I

O HFE, conhecido como proteína da hemocromatose, ligada com o receptor de transferrina (Tfr), controla a quantidade de ferro a ser absorvida conforme identifica o grau de saturação da transferrina. A ligação entre receptor de transferrina e a transferrina (Tf) é intermediada pelo HFE, que está inserida na membrana plasmática, de modo que se forma um complexo transferrina - receptor de transferrina - HFE invaginando na célula e, através da redução do pH promovida pela bomba de prótons, libera o ferro do complexo Tfr-Tf-HFE dentro do citoplasma e o complexo Tfr-Tf-HFE então retorna ao exterior da membrana celular.⁶

A hemocromatose tipo 1 está relacionada a mutações no gene HFE, localizado no braço curto do cromó 6p21³. Existem vários tipos de mutações identificadas nesse gene, porém as mais frequentes são C282Y, H63D e S65C (Tab. 1).^{8,9}

Tabela 1. Principais mutações em hemocromatose tipo 1 e alterações apresentadas.^{8,10}

Hemocromatose tipo I				
Mutação	Troca	Posição	Causa	Nucleotídeo
C282Y	Cisteína por Tirosina	282	Transversão de Guanina para Adenina	845
H63D	Histidina por Aspartato	63	Transversão de Citidina para Guanina	187
S65C	Serina por Cisteína	65	Transversão de Adenina para Timidina	193

As mutações interferem na ligação entre HFE, transferrina e β 2-microglobulina, que interferem na ligação ao receptor de transferrina (Tfr). As células hepáticas perdem a identificação de saturação de transferrina, fazendo com que os níveis de hepcidina fiquem extremamente baixos, alterando a absorção de ferro pelos enterócitos.¹¹

4. HEMOCROMATOSE TIPO IIA E IIB

A hemocromatose dos tipos IIA e B são conhecidos como hemocromatose juvenil, apresentando sintomas clínicos nos indivíduos afetados geralmente antes dos 30 anos de idade, com um quadro grave de hemocromatose e caracterizando uma doença de curso rápido, afeta principalmente os hepatócitos, as glândulas endócrinas e células cardíacas.¹²

O tipo IIA ocorre devido a uma mutação no braço curto do cromossomo 1q21 do gene da hemojuvelina (HJV) enquanto no tipo IIB ocorre uma mutação no cromossomo 19q31 do gene da hepcidina (HAMP).¹⁰

A hemojuvelina (HJV) está relacionada a transcrição de hepcidina e é receptor de BMP (bonemorphogeneticprotein), estimulando a fosforilação de proteínas dependentes, induzindo aumento na expressão da hepcidina.¹⁰

A hepcidina (HAMP) está diretamente relacionada com a inibição da ferroportina, que é responsável pela liberação do ferro dos enterócitos para a corrente sanguínea, sendo assim, a hepcidina se liga a ferroportina, fazendo com que ela seja invaginada e degradada dentro da célula, de modo que o ferro fique armazenado na forma de ferritina.¹³

5. HEMOCROMATOSE TIPO III

A hemocromatose tipo III ocorre no gene receptor de transferrina 2 (TRF2), localizado no braço longo do cromossomo 7q22, onde foram observadas as mutações Y250X e Q690P, acometendo indivíduos afetados entre os 30 a 40 anos de vida, sendo neste ponto, semelhante a hemocromatose juvenil.^{10,11,14}

O TRF2 é expresso nas células hepáticas, relacionado a absorção de ferro hepático tem um papel regulador ligado a transferrina, e quando mutado, reduz a síntese de hepcidina, que regula a ferroportina, com menor afinidade para armazenamento do ferro em forma de ferritina e consequente aumento de ferro sérico.^{10,11,14}

6. HEMOCROMATOSE TIPO IV

A hemocromatose tipo IV é conhecida como doença da ferroportina, é caracterizada por mutações no gene SLC40A1 que produz a ferroportina. Existem diversas mutações (A77D, V162del, D157G, N174I, Q182H e G323V) que estão relacionadas a esse tipo de hemocromatose.^{10,14}

A doença da ferroportina leva a cursos diferentes na hemocromatose, dependendo do tipo de mutação, pode apresentar características clínicas semelhantes a hemocromatose tipo I, sendo resistentes a regulação da hepcidina, causando aumento sérico e urinário de hepcidina e interferindo ou não no transporte de ferro pela transferrina ou acúmulo de ferro nos macrófagos causando uma discreta anemia devido à redução de exportação de ferro para a corrente sanguínea, tornando assim, inviável o tratamento por flebotomia.^{10,11}

7. FISIOPATOLOGIA DA HEMOCROMATOSE

Conforme citado anteriormente, o ferro é tóxico e progressivamente causa lesões aos tecidos. As lesões ocorrem devido a reações em cadeia na presença de grande quantidade de ferro circulante, chamada Reação de Fenton, onde na presença de $Fe^{2+} + H_2O_2$ forma-se um radical hidroxila que reage com lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos, causando lesões. Além disso, o radical livre O_2 em excesso, induz a reação de Fenton pois favorece a liberação de ferro da ferritina e de proteínas sulfoferrosas.¹⁵

Com o aumento da absorção intestinal de ferro e consequente saturação de ferro, a ferritina forma hemossiderina, que em excesso nos macrófagos e células do fígado, pâncreas, coração, pele, glândulas endócrinas entre outros órgãos causa hipotrofia e fibrose induzindo a cirrose, diabetes, insuficiência cardíaca e hipogonadismo.¹⁵

O principal órgão afetado é o fígado, onde a sobrecarga de ferro provoca a peroxidação de lipídios em hepatócitos causando danos ou morte hepatocelular. As células de Kupffer são ativadas por substâncias provenientes dos hepatócitos danificados pela sobrecarga de ferro e liberam citocinas pró-fibrinogênicas, induzindo as células estreladas

hepáticas a liberar colágeno em excesso, causando fibrose.¹⁶

8. DIAGNÓSTICO

Indivíduos com sintomas de fadiga, dores abdominais, dores nas articulações, impotência ou diminuição de libido, arritmia ou insuficiência cardíaca, diabetes, hiperpigmentação da pele, cirrose hepática entre outros sintomas, sugere-se investigação de hemocromatose.¹⁶

Para abordagem inicial deve-se analisar os marcadores de acúmulo de ferro, sendo eles a saturação da transferrina, ferritina sérica e capacidade de ligação do ferro insaturado. De 97 a 100% dos homozigotos da mutação C282Y tem saturação de transferrina acima de 45%. A capacidade de ligação do ferro é tão eficiente quanto a saturação de transferrina e também é utilizado como auxiliar no diagnóstico de hemocromatose hereditária.¹⁰

A ferritina sérica está frequentemente relacionada a sobrecarga de ferro, sendo definida como hiperferritinemia em níveis acima de 300µg/L em homens e 200µg/L em mulheres. Em níveis acima de 1000µg/L sugere-se fibrose avançada ou cirrose, no entanto temos de levar em conta outros fatores pois somente alteração de ferritina pode também indicar inflamação, consequência do acúmulo de gordura pela obesidade, alcoolismo, hepatites ou neoplasia.^{10,16,17,18}

Em casos de alterações em marcadores de acúmulo de ferro, aconselha-se realizar investigação genética. Há algumas opções de análise de mutações genéticas com um único ensaio, como em um estudo feito na África do Sul onde foi utilizado ensaio de tira de Viena (hibridização reversa) para detecção de nove mutações de *HFE*, mas já está disponível teste comercial para cinco genes ligados a sobrecarga de ferro (*HAMP*, *HFE*, *HFE2*, *SLC40A1*, *TFR2*) com sequenciamento, análise de deleção e duplicação.¹⁰

O diagnóstico por imagem também pode ser utilizado para avaliação de lesões e quantificação de ferro, auxiliando o diagnóstico por meio uma técnica não invasiva e indolor. A elastografiatransitória (FibroScan) mede

o grau de elasticidade ou rigidez do tecido hepático, desde modo avaliando a fibrose. Contudo, em caso de obesidade o exame pode ser prejudicado, fazendo com que a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (MRI) sejam mais indicadas. A TC demonstra alterações hepáticas, porém a MRI é mais específica, por fazer a quantificação de ferro hepático tanto quanto pode detectar cirrose ou hepatocarcinoma. A MRI pode detectar também quantificação de ferro no baço e no coração, evoluindo para insuficiência cardíaca e arritmia. O ferro depositado nos tecidos acarreta a baixa de sinal (torna o órgão enegrecido), diminui o tempo em T2* onde a imagem é obtida e é quantificada através da comparação de intensidade de sinal entre o órgão avaliado e outro tecido muscular como referência, portanto, quanto menor o sinal, maior a deposição de ferro no tecido avaliado (Fig. 1).^{10,17,18}

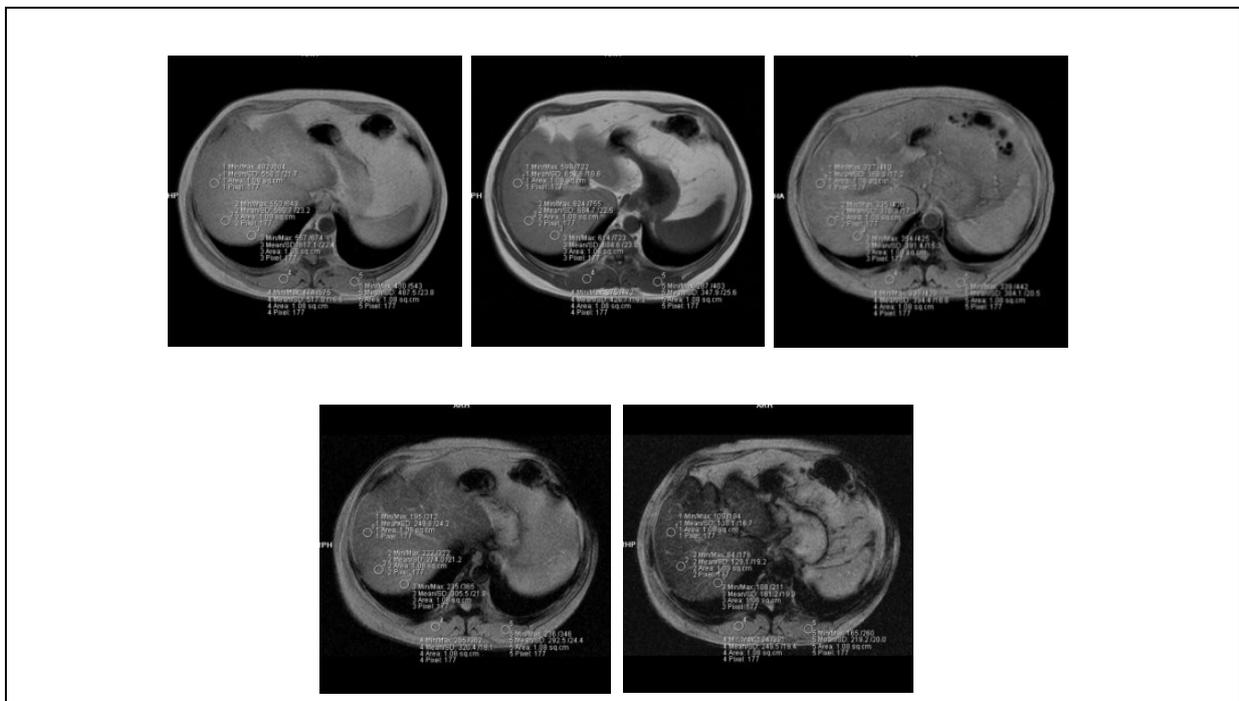


Figura 1 - Sequência de Ressonância Magnética de abdome, imagens obtidas em cortes axiais em métodos FSE e GRE em T1, DP, T2, T2+, T2++, segundo protocolo estabelecido pela Universidade de Rennes, na França, determinando a concentração de ferro hepático. Paciente do sexo masculino, 48 anos, apresentando discreta sobrecarga férrica difusa, estimada em 60 μ mol/g (normal até 36 μ mol/g).

Quando não disponível o diagnóstico por MRI, pode ser utilizado biopsia de fígado, além disso, indivíduos com ferritina sérica acima de 1000 μ g/L em conjunto com alterações em enzimas hepáticas elevadas e baixa contagem de plaquetas é indicativo de cirrose em mais de 80% dos

pacientes e sugere-se biópsia hepática com análise histopatológica com coloração de hematoxilina-eosina e coloração de Perls para avaliar cirrose, fibrose e quantificação de ferro hepático.¹⁰

O comitê da Associação Americana de Estudos de Doenças Hepáticas desenvolveu um manual com orientações e diretrizes para diagnóstico e tratamento de hemocromatose onde sugere-se a seguinte conduta (Fig. 2).

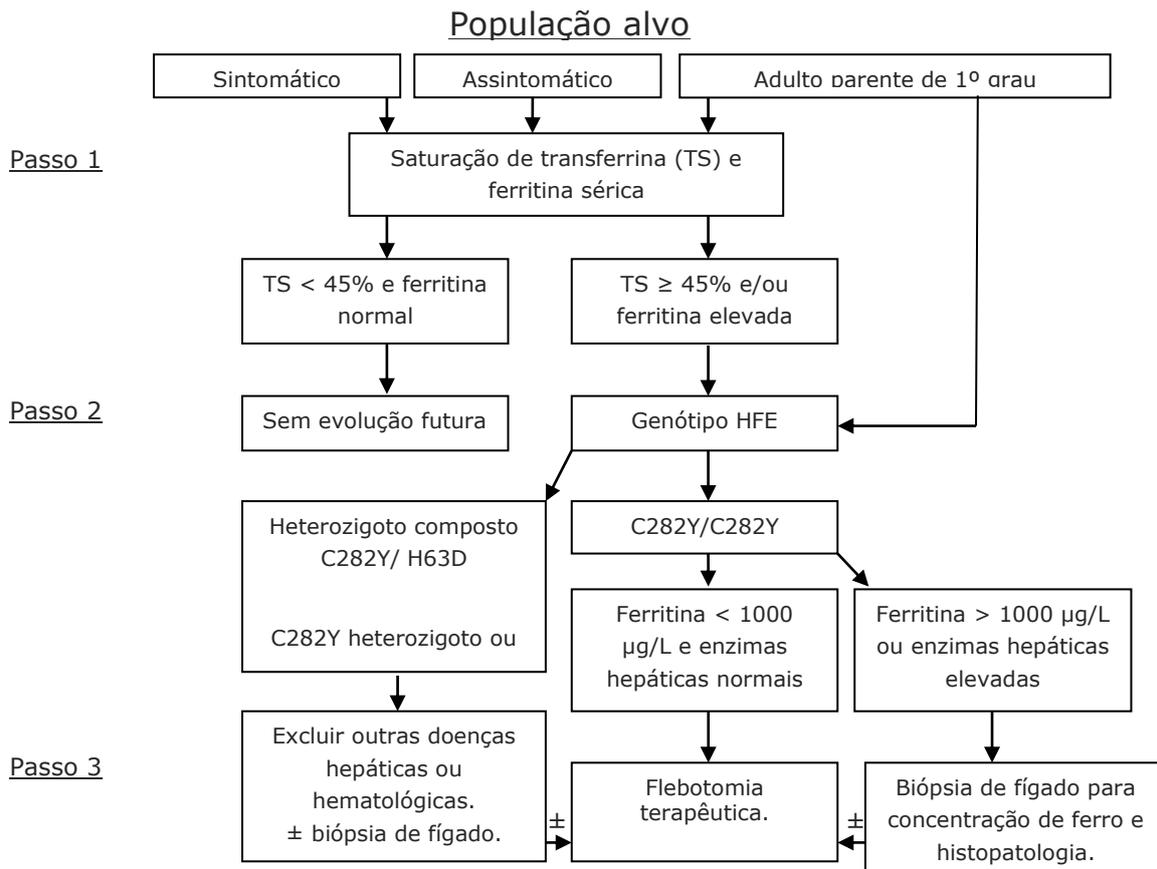


Figura 2 - O algoritmo pode oferecer algum direcionamento a respeito de testes e tratamentos para HH. O algoritmo foi traduzido da versão do manual da Associação Americana de Estudos de Doenças Hepáticas (AASLD).¹⁰

9. TRATAMENTO

A conduta terapêutica mais indicada é a flebotomia que deverá ser realizada de uma a duas vezes por semana, variando de acordo com o quadro clínico do paciente, na qual são extraídos de 400 a 500ml de sangue, retirando em torno de 200 a 250mg de ferro por sessão. Deve-se acompanhar a dosagem de hemoglobina e hematócrito, de modo que as taxas dos mesmos não reduzam a mais do que 20% do valor inicial

avaliado evitando uma conseqüente anemia.^{10,16}

Antes, durante e após a flebotomia, deve-se acompanhar o nível de ferritina, quando atingir 100µg/L as dosagens deverão ser realizadas com maior frequência de modo que não ocorra deficiência de ferro. Quando chegar a um nível de ferritina \leq 50µg/L, devem ser encerradas as flebotomias frequentes, sendo retomadas somente como manutenção, de duas a quatro vezes ao ano.^{10,16}

Em alguns casos a flebotomia não é eficaz, sendo indicada a terapia com quelantes de ferro, porém, a deferoxamina, de aplicação subcutânea, elimina apenas de 10 a 20mg de ferro por dia e o deferiprone e o deferasirox, de uso oral, também podem ser utilizados, contudo têm um alto custo e possíveis efeitos adversos.¹⁹

Em pacientes com cirrose avançada ou hepatocarcinoma o quadro clínico da lesão causada não é revertido com a remoção do ferro, podendo ser indicado o transplante hepático para aumento da sobrevida dos pacientes avaliados.¹⁶

10. ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

Quanto à orientação nutricional para pacientes com hemocromatose, alguns alimentos, como os vegetais, possuem ferro em sua composição, mas são essenciais a dieta por possuírem nutrientes fundamentais, além de serem fontes de fitato que agem como inibidores de absorção de ferro. É aconselhada a ingestão de 200g de vegetais ao dia, no entanto os vegetais com folhas escuras, que são ricos em ferro, devem ser ingeridos apenas uma vez por semana. A vitamina C também é citada como estimulador de absorção de ferro e deve-se evitá-la. A carne é rica em ferro e também não é indicada a ingestão em grandes quantidades. As bebidas alcoólicas não são aconselhadas, pois além de causarem lesões ao tecido hepático, aumenta a absorção de ferro. Alimentos como azeitonas pretas e chocolate também devem ser evitados pelo alto teor em ferro e também não é aconselhado o consumo de frutos do mar ou peixes marinhos crus, pelo risco de infecção por *Vibriovulnificus* e por *Salmonellaenteritidis*, que se acometerem pacientes com hemocromatose

podem ser fatais.²⁰

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hemocromatose hereditária é uma doença genética progressiva e silenciosamente causa diversos tipos de lesões em vários órgãos, com possibilidade de evolução para diversas enfermidades como hepatocarcinoma, cirrose, hipogonadismo, diabetes, hiperpigmentação da pele, entre outros, sendo de suma importância o diagnóstico e tratamento precoce, de modo a diminuir as lesões causadas e evitar a evolução da doença, bem como investigação genética em parentes de primeiro grau afetados, possibilitando um acompanhamento laboratorial preventivo e tratamento imediato assim evitando lesões irreversíveis, aumento de sobrevida e que tenham uma vida próxima da normalidade.

REFERÊNCIAS

1. Pietroangelo A. Review hereditary hemochromatosis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2006; 1763(7):700-710.
2. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010;32(6):469-475.
3. Santos PCJL, Cançado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2009; 31(3):192-202.
4. Leal FP, Folmann SA, Casati VO, Neto Filho MDA. Hemocromatose: uma atualização de conceitos. *Brazilian journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*. Dez. 2012 – Fev. 2013; 1(1):18-26.
5. Domingos CRB. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE. O que conhecemos na população brasileira? *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2007;29(4):339-343.
6. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais

- mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008; 30(5):390-397.
7. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro.Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010; 32(2):8-17.
 8. Ferreira ACS, Oliveira VC, Calixto FA, Gomes KB, Castro AM,Pardini VC.Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of Brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis.Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2008;30(5):379-383.
 9. Cançado RD,Guglielmi ACDO, Vergueiro CSV, Rolim EG, Figueiredo MS,Chiattonne CS. Análise das mutações do gene HFE e alelos HLA-A em pacientes brasileiros com sobrecarga de ferro.São Paulo Medical Journal. 2006; 124(2):55-60.
 10. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes.AlimentPharmacolTher. 2012; 35(8):876-893.
 11. Matos LC, Batista P, Monteiro N, Henriques P, Girão F, Carvalho AD. Doenças genéticas com sobrecarga de ferro.Med. Interna. 2013; 20(1):48-56.
 12. Santos PCJL,Dinardo CL,Cançado RD,Schettert IT, Krieger JE, Pereira AC.Non-HFE hemochromatosis. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2012; 34(4):311-316.
 13. Porto G, Oliveira S, Pinto JP.Hepcidina: a molécula-chave na regulação do metabolismo do ferro. JPort de Gastreterol. 2012; 19(1):26-32.
 14. Santos FSD,Aarestrup JR. Análises genético-moleculares da hemocromatose hereditária. REBES.2014; 4(2):7-12.
 15. Brasileiro Filho G. Bogliolo Patologia.8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1492 p.
 16. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis

- and management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2011; 54(1):328-43.
17. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37(1):25-30.
 18. Brissot P, Troadec AB, Bardou-Jacquet E, Lan CL, Jouanolle AM, Deugnier Y, et al. Diagnostic and treatment of inherited haemochromatosis. *Blood Reviews*. 2008; 22:195-210.
 19. Azevedo MRA. *Hematologia Básica: Fisiopatologia e estudo laboratorial*. 4 ed. São Paulo: Revinter, 2008. 142 p.
 20. Van Doorn G, Gosselink I. Dietary advice in HFE-hemochromatosis. *Wageningen UR Science Shop*. 2012; 285:1- 58.