

# Hemocromatose Hereditária: muito além do HFE

REALIZAÇÃO



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA

APOIO



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA



**RAYMUNDO PARANÁ**  
Presidente

*A Sociedade Brasileira de Hepatologia tem como um de seus objetivos primordiais a promoção de Educação Médica Continuada de elevada qualidade científica. Neste projeto ela se propõe a fazê-lo através de discussão de casos clínicos, entrevistas e revisões de atualização sobre temas fundamentais em Hepatologia, abordados por renomados especialistas da área.*

*A Zambon participa desta iniciativa, levando à classe médica a melhor mensagem técnico-científica, com a realização da Sociedade Brasileira de Hepatologia.*

*Nesta edição o médico terá a oportunidade de atualizar seus conhecimentos através da informação mais precisa e atual sobre um importante problema: Hemocromatose Hereditária: muito além do HFE.*

## Editores Científicos



**ALBERTO QUEIROZ FARIAS**

Professor-Doutor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) Coordenador Clínico do Programa de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da USP.



**PAULO LISBOA BITTENCOURT**

Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia e Coordenador Clínico do Transplante Hépático do Hospital Português, Bahia.



REALIZAÇÃO:  
**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE HEPATOLOGIA**



APOIO:  
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE  
GASTROENTEROLOGIA**

Cortesia:



# Hemocromatose hereditária: muito além do HFE



Ana L.C. Martinelli

Divisão de Gastroenterologia - Departamento de Clínica Médica FMRP-USP

## Prevalência

Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética do metabolismo do ferro caracterizada por aumento da absorção intestinal e acúmulo progressivo do metal em diferentes órgãos do organismo<sup>47</sup>. O excesso de ferro causa dano tecidual e fibrose com lesão irreversível e comprometimento funcional de vários órgãos entre os quais os mais comumente afetados são fígado, pâncreas e coração.

HH é a doença autossômica mais comum em caucasianos, particularmente naqueles com ancestrais nórdicos ou celtas, afetando um em cada 220-250 indivíduos<sup>1,27,37</sup>.

## Classificação e características dos diferentes tipos de HH

De acordo com as mutações encontradas, a HH pode ser classificada em: hemocromatose associada ao HFE (hemocromatose clássica) e hemocromatose não associada ao HFE [hemocromatose hereditária por mutação no receptor 2 da transferrina-TfR2, hemocromatose juvenil (mutação da hemojuvelina – gene HJV e mutação da hepcidina – gene HAMP), doença da ferroportina (mutações no gene da ferroportina 1) e sobrecarga de ferro africana]<sup>39-42,45</sup> (tabelas 1 e 2).

A grande maioria (80-85%) dos casos de HH que tem ancestrais do norte Europeu é associada ao HFE, enquanto 10-15% dos casos de HH não são associados ao HFE<sup>4,45</sup>. Por outro lado, a HH não associada ao HFE é rara, mas é encontrada em várias partes do mundo, independente da raça.

Tabela 1. Classificação da hemocromatose hereditária.

| Hemocromatose hereditária  |  |
|--|--|
| I. Hemocromatose associada ao HFE ou hemocromatose clássica:         |  |
| Homozigoto C282Y   |  |
| Heterozigoto composto (C282Y/H63D)                                   |  |
| Outras mutações relacionadas ao gene HFE                             |  |
| II. Hemocromatose não associada ao HFE:                              |  |
| Hemocromatose associada à mutação no receptor 2 da transferrina-TfR2 |  |
| Hemocromatose juvenil:   | Hemocromatose associada à mutação no gene hemojuvelina (gene HJV)  |
|  | Hemocromatose associada à mutação no gene da hepcidina (gene HAMP) |
| Hemocromatose associada à mutação no gene da ferroportina (SCL40A1)  |  |
| Sobrecarga de ferro da África  |  |

Tabela 2. Gene, proteína e cromossomo envolvidos, tipo de herança e prevalência dos diferentes tipos de hemocromatose hereditária.

| Gene envolvido              | Proteína                   | Tipo de herança       | Cromossomo | Prevalência |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------|------------|-------------|
| HFE (gene da hemocromatose) | HFE                        | Autossômica recessiva | 6          | Comum       |
| TfR2                        | Receptor 2 da transferrina | Autossômica recessiva | 7          | Rara        |
| HJV                         | Hemojuvelina               | Autossômica recessiva | 1          | Rara        |
| HAMP                        | Hepcidina                  | Autossômica recessiva | 19         | Muito rara  |

## Hemocromatose associada ao HFE (hemocromatose clássica)

É a forma mais comum de HH. É associada a mutações no gene HFE (C282Y, H63D e S65C) resultando em substituições de aminoácidos na proteína HFE. Na C282Y, ocorre substituição da cisteína por tirosina na posição do aminoácido 282; na H63D, a histidina é substituída pelo ácido aspártico na posição 63; e na S65C, há substituição da serina por cisteína na posição 65 da proteína HFE<sup>14,30</sup>. A mutação C282Y em homozigose é encontrada em mais de 80% dos casos de HH na América do Norte e em mais de 90% dos casos de HH no norte da Europa<sup>9,11,38,45</sup>.

A heterozigose composta (C282Y/H63D), ou homozigose H63D, é responsável por pequeno percentual de casos de HH (1-5%)<sup>19,35</sup>. Na maioria das vezes, a sobrecarga de ferro é observada quando essas mutações ocorrem em associação com outros fatores.

A frequência da mutação S65C é de 1,6 a 5,5% em caucasianos<sup>9,49</sup>. A mutação S65C em heterozigose composta com C282Y pode resultar em acúmulo de ferro<sup>30</sup>.

Em caucasianos, o polimorfismo HFE é altamente prevalente com frequência alélica do C282Y de 10-12% e do H63D de 14-20%<sup>21,45,55</sup>. A frequência de portadores da mutação C282Y no norte da Europa é de 15% em heterozigose e de 0,5% em homozigose com diminuição da frequência no sul e leste da Europa; a mutação H63D é mais comum, acometendo 15-40% da população europeia<sup>21</sup>. Homozigotos para C282Y são encontrados na frequência de 1:250 brancos caucasianos; entretanto, a doença completamente manifesta com lesão significativa de órgãos é encontrada em menos de 10% desses indivíduos (1:2.500)<sup>3,6</sup>. A penetrância clínica da mutação C282Y em homozigose, embora difícil de definir, é baixa<sup>3,39</sup>. Estudos populacionais mostram que cerca de 70% dos homozigotos têm níveis elevados de ferritina no soro com pequeno percentual desses com manifestações clínicas de sobrecarga de ferro<sup>3,6,48</sup>.

No Brasil, a prevalência é desconhecida; entretanto, em trabalhos realizados em regiões do sudeste do País a prevalência de heterozigotos para C282Y foi de 1,2-2,8% e para H63D de 31,1-32,6%<sup>2,25</sup>.

O acúmulo de ferro torna-se clinicamente evidente durante a quarta ou quinta década de vida e pode se manifestar em fases avançadas por insuficiência dos órgãos afetados, particularmente fígado (cirrose e complicações), pâncreas (diabetes), coração (insuficiência cardíaca congestiva e arritmias), pigmentação da pele e hipogonadismo (disfunção do eixo hipotálamo-hipofise-gônada). Em fases mais precoces, as manifestações mais comuns incluem fadiga, indisposição, perda da libido e dores musculares e articulares (artropatia caracterizada por condrocalcinose e depósitos de hemossiderina na sinóvia) com manifestações afetando tipicamente articulações metacarpofalangeanas, podendo apresentar também hepatomegalia. Como o diagnóstico precoce é feito com maior frequência, os indivíduos podem ser identificados em fases pouco sintomáticas ou, mesmo, assintomáticas, por meio de testes que mostram sobrecarga de ferro no organismo ou exames bioquímicos que revelam lesão hepática (elevação das enzimas hepáticas) ou ainda por testes genéticos.

A saturação da transferrina ( $\geq 45\%$ ) é o teste mais sensível para

se avaliar sobrecarga de ferro. Valores elevados de ferritina são importantes; entretanto, deve ser enfatizada sua baixa especificidade, podendo se elevar em situações de inflamação aguda ou crônica. Valores de ferritina sérica acima de 1.000µg/L têm valor preditivo para fibrose hepática<sup>29</sup>.

A análise molecular para identificação das mutações C282Y e H63D deve sempre ser feita.

Os métodos que permitem estimar a quantidade de ferro depositado no fígado, como SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*) e ressonância nuclear magnética, podem ser utilizados como técnicas não invasivas para avaliar o grau de sobrecarga de ferro e para monitorizar a resposta ao tratamento<sup>10,33,54</sup>.

A biópsia hepática possibilita a avaliação dos depósitos de ferro no fígado, a qual pode ser feita por método semiquantitativo ou quantitativo. No método semiquantitativo, utiliza-se corantes específicos para o ferro (Azul da Prússia) e é possível a avaliação tanto da localização quanto da intensidade dos depósitos de ferro. A avaliação quantitativa pode ser feita por métodos bioquímicos que determinam a concentração de ferro hepático (expressos em µmol/g de tecido seco). Utilizando-se essa determinação, pode ser calculado o índice de ferro hepático que relaciona a concentração de ferro com a idade do paciente (concentração de ferro em µmol/g de tecido seco/idade do paciente em anos)<sup>5</sup>.

Tipicamente, os depósitos de ferro se localizam preferencialmente nos hepatócitos da zona acinar 1 do lóbulo hepático, com diminuição do gradiente em direção às zonas acinares 2 e 3. Conforme aumenta a quantidade de ferro depositada, observam-se depósitos em células de Kupffer e em células epiteliais de ductos biliares, além de fibrose<sup>46,47</sup>.

A biópsia possibilita também a avaliação da gravidade da lesão hepática, com ênfase na fibrose hepática, permitindo a identificação dos casos de cirrose clinicamente não evidentes<sup>46</sup>. Nos casos com ferritina sérica > 1.000µg/L ou elevação de enzimas hepáticas, a biópsia está indicada para avaliar o grau da lesão hepática<sup>17</sup>.

Nos casos de identificação da mutação C282Y em homozigose com enzimas normais e ferritina < 1.000µg/L, sem hepatomegalia, a biópsia pode ser dispensada.

## HEMOCROMATOSE NÃO ASSOCIADA AO HFE

### Hemocromatose hereditária por mutação no receptor 2 da transferrina – TfR2

É a forma mais comum dentre as não associadas ao HFE. Ocorre em caucasianos e não caucasianos, ambos os sexos. É uma forma autossômica recessiva, descrita na população italiana, sendo observadas várias mutações no receptor 2 da transferrina<sup>7</sup>. Manifesta-se nos indivíduos com as mutações em homozigose. As manifestações clínicas são semelhantes àquelas da hemocromatose clássica com cardiomiopatia, endocrinopatia e doença hepática, mas geralmente se apresenta em idades mais jovens e com fenótipo mais grave.

O excesso de ferro é encontrado primariamente em hepatócitos, à semelhança do que se observa na HH associada ao HFE<sup>4,7</sup>.

O quadro laboratorial é semelhante ao que se observa na HH clássica.

### Hemocromatose juvenil

É uma condição rara que afeta igualmente homens e mulheres, caucasianos e não caucasianos. Manifesta-se apenas em pacientes que têm a mutação em homozigose. Foram descritas mutações em dois diferentes genes, da hemojuvelina (gene HJV) e da hepcidina (gene HAMP), sendo a mutação da hemojuvelina mais comum<sup>38,44,51,52</sup>. É caracterizada por rápido acúmulo de ferro no organismo, de início precoce, com manifestações de sobrecarga de ferro entre a segunda e terceira décadas de vida (15-20 anos de idade) e comprometimento funcional dos órgãos afetados antes dos 30 anos de idade. As manifestações incluem hipogonadismo hipogonadotrófico, doença cardíaca, cirrose, diabetes, artropatia e pigmentação de pele. As manifestações cardíacas com insuficiência cardíaca e arritmias são precoces e são importantes causas de morte.

O quadro laboratorial é semelhante ao que se observa na HH clássica, com elevação do ferro sérico, da saturação de transferrina

e da ferritina, sendo mais graves particularmente na condição em que há mutação da hepcidina.

O excesso de ferro é encontrado primariamente em hepatócitos, à semelhança do que se observa na HH associada ao HFE<sup>4,7</sup>.

## Mutações no gene da ferroportina I

Afeta ambos os sexos, caucasianos e não caucasianos. Pode se manifestar em diferentes faixas etárias (10-80 anos de idade). É causada por mutações no gene SLC40A1 que codifica uma proteína implicada na exportação do ferro das células, principalmente de macrófagos, a ferroportina<sup>13,26,28,34,36</sup>. A transmissão é autossômica dominante. Foi originalmente identificada em três famílias da Itália. Duas categorias de mutação foram descritas no gene da ferroportina, uma com perda da função (doença da ferroportina) e outra com “ganho de função”.

Na doença da ferroportina ocorre comprometimento da capacidade da célula em exportar o ferro, o qual se acumula principalmente em macrófagos, com acúmulo na forma de ferritina e diminuição da disponibilidade do ferro para circular ligado à transferrina; portanto, caracteriza-se por baixa saturação de transferrina. A diminuição da disponibilidade do ferro pode ser responsável por anemia leve. Observa-se acúmulo de ferro nos órgãos em macrófagos e absorção intestinal aumentada do ferro pela anemia. O quadro laboratorial é caracterizado por elevação dos níveis de ferritina séricos; entretanto, a saturação de transferrina é baixa e pode haver anemia leve<sup>50</sup>. Com o acúmulo progressivo de ferro observa-se, na terceira e quarta décadas, aumento da saturação da transferrina<sup>39</sup>.

A biópsia hepática pode também ser útil na avaliação de casos não clássicos de HH. Na doença da ferroportina, a biópsia hepática permite identificar o padrão peculiar de distribuição dos depósitos de ferro, o qual ocorre inicialmente em macrófagos e somente em fases mais avançadas (terceira ou quarta décadas de vida), com o acúmulo progressivo de ferro por aumento da absorção intestinal, pode-se observar depósitos de ferro no parênquima, exibindo então um padrão misto de envolvimento de hepatócitos e células reticuloendoteliais, sem predominância periportal<sup>40,45</sup>.

Na mutação da ferroportina com “ganho de função”, há comprometimento da internalização e degradação da ferroportina induzida pela hepcidina e, portanto, mesmo com níveis normais de hepcidina em resposta a níveis plasmáticos aumentados de ferro, a mutação causa hiperabsorção de ferro da dieta e sobrecarga hepatocelular de ferro (“resistência à hepcidina”). Nesta condição, a distribuição do ferro depositado é semelhante à observada na HH clássica<sup>36,45</sup>.

Em revisão sistemática da literatura, publicada recentemente, foram detectados 176 casos descritos de mutação no gene SLC40A1, 80 classificados como fenótipo clássico (hiperferritinemia e saturação de transferrina normal) e 53 com fenótipo não clássico (hiperferritinemia e saturação de transferrina elevada)<sup>26</sup>.

## Sobrecarga de ferro africana

Considerada como anormalidade genética não relacionada ao gene HFE e ocorre na África sub Saara<sup>20</sup>.

## Miscelânea

*Outras condições muito raras incluem:* **Mutações na ferritina:** condição rara autossômica dominante causada por mutações no gene da ferritina, sendo caracterizada por altos níveis de ferritina sem sobrecarga de ferro<sup>23</sup>. **Hemocromatose neonatal:** condição extremamente grave caracterizada por acúmulo maciço de ferro com insuficiência hepática no período neonatal<sup>12</sup>. Recentemente, esta condição foi considerada como hepatite aloimune congênita<sup>56</sup>. **Aceruloplasminemia**<sup>18</sup>. **Atransferrinemia**<sup>22</sup>.

## Patogenia

*Proteína HFE:* A proteína HFE é uma proteína classe-I like do complexo de histocompatibilidade maior e interage com o receptor 1 da transferrina, mediador da captação do ferro ligado a transferrina pela maioria das células<sup>15,24</sup>. A mutação C282Y causa ruptura

da ponte dissulfeto da proteína HFE, diminuindo sua afinidade pela ligação com a  $\beta 2$  microglobulina interferindo com a interação com o receptor 1 da transferrina<sup>16</sup>. A mutação H63D não interfere na interação da proteína HFE e o receptor 1 da transferrina. Acredita-se que o complexo HFE-TfR1 possa regular a expressão da hepcidina<sup>45</sup>. O receptor 2 da transferrina (TfR2): O TfR2 é altamente expresso no fígado e não é regulado pelo status intracelular do ferro. O TfR2 é o mediador da captação do ferro ligado à transferrina nos hepatócitos. O TfR2 interage com HFE formando um complexo que pode modular a expressão da hepcidina em resposta aos níveis sanguíneos de ferro.

**A hemojuvelina (HJV):** A HJV é expressa no fígado, coração e músculo esquelético e tem importante papel na regulação da síntese da hepcidina.

**A hepcidina:** A hepcidina é um peptídeo antimicrobiano produzido pelos hepatócitos em resposta aos estímulos inflamatórios e ao ferro e é considerado o principal hormônio regulador do ferro<sup>4,32,43,44</sup>. É produzido pelo gene HAMP e é expresso predominantemente nos hepatócitos, sendo secretado para a circulação. Evidências sugerem que a hepcidina é o principal *down regulator* do transporte de ferro pelo intestino delgado e macrófagos por interação com a principal proteína exportadora de ferro: a ferroportina. A ferroportina é uma proteína transmembrana codificada pelo gene SLC40A1 e é expressa pelas células que regulam o metabolismo do ferro, incluindo enterócitos duodenais, hepatócitos e macrófagos reticuloendoteliais<sup>45</sup>. A hepcidina se liga à ferroportina; esta é, então, internalizada e degradada, com diminuição de sua expressão e, portanto, inibição da mobilização do ferro de enterócitos e macrófagos para o sangue<sup>31</sup>. Quando o ferro é necessário para a síntese de hemoglobina na medula óssea, a produção da hepcidina é reduzida, a ferroportina é reexpressa na superfície celular e o ferro é exportado para a circulação, mantendo o ferro circulante em níveis adequados para eritropoiese. Estudos em animais de experimentação e em humanos nos quais há falta de hepcidina e grave sobrecarga de ferro, reforçam seu papel principal na patogênese da HH. Assim, a descoberta recente da hepcidina (“hormônio do ferro”) e o reconhecimento de seu papel chave na homeostase do ferro reforçam que o sítio primário do defeito na HH se localiza no fígado. Hepcidina e seu papel central na HH: A deficiência de hepcidina é considerada como o fator patogênico central na hemocromatose. É sugerido um modelo patogênico (Figura 1) que unifica todas as formas de HH colocando a hepcidina como fator chave, enquanto HFE, TfR2 e HJV seriam reguladores independentes, mas complementares, na síntese da hepcidina no fígado. A hepcidina, por sua vez, manteria uma regulação negativa da taxa de liberação do ferro dos enterócitos e macrófagos para o sangue. A perda de uma das proteínas reguladoras resultaria em aumento da liberação do ferro das células para o sangue; entretanto, as outras proteínas manteriam ainda a síntese de hepcidina, embora em taxa menor. A gravidade do acúmulo do ferro dependeria da importância específica da proteína reguladora comprometida. A perda da função do HFE ou TfR2 aumenta a quantidade de ferro que entra na corrente sanguínea, mas a HJV é suficiente para a expressão da hepcidina. Nesta condição, o acúmulo nos parênquimas dos tecidos será gradual. Assim, o fenótipo seria de HH manifestada em adultos e com sobrecarga de ferro mais leve na HH relacionada ao HFE e TfR2. Na perda da HJV, a qual é requerida para a hepcidina, a sobrecarga é mais grave e semelhante àquela da perda da hepcidina, sendo, portanto, fenótipo de sobrecarga de ferro mais grave na HH juvenil, onde a perda envolve o principal regulador da hepcidina: a HJV. Nos casos de mutação na hepcidina, a sobrecarga de ferro seria ainda mais intensa. Fenótipos de grave sobrecarga de ferro também podem ser observados quando ocorre perda concomitante da regulação de duas proteínas, HFE e TfR2, manifestando-se como formas graves de hemocromatose. As situações em que a expressão da hepcidina é normal, mas ocorrem mutações na ferroportina, podem ser caracterizadas como “resistência à hepcidina” com fenótipo de hemocromatose clássica.

**Investigação:** Na Figura 2 é mostrado um algoritmo de conduta frente ao paciente com elevação da saturação da transferrina e/ou ferritina.

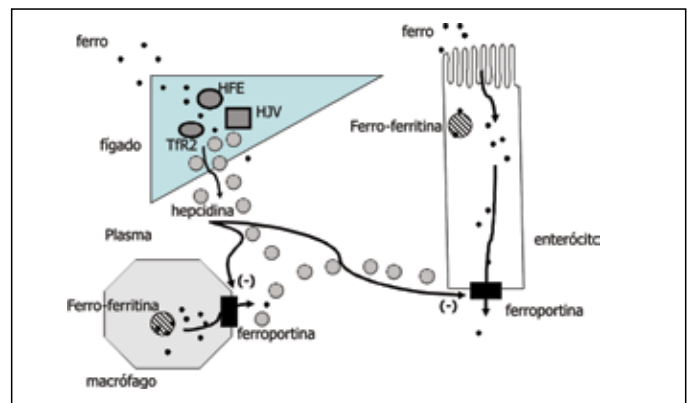


Figura 1. Modelo proposto para a patogênese da HH (modificado de Pietrangelo 2006b; Pietrangelo 2010). HFE: gene da hemocromatose; HJV: hemojuvelina; TfR2: receptor 2 da transferrina.

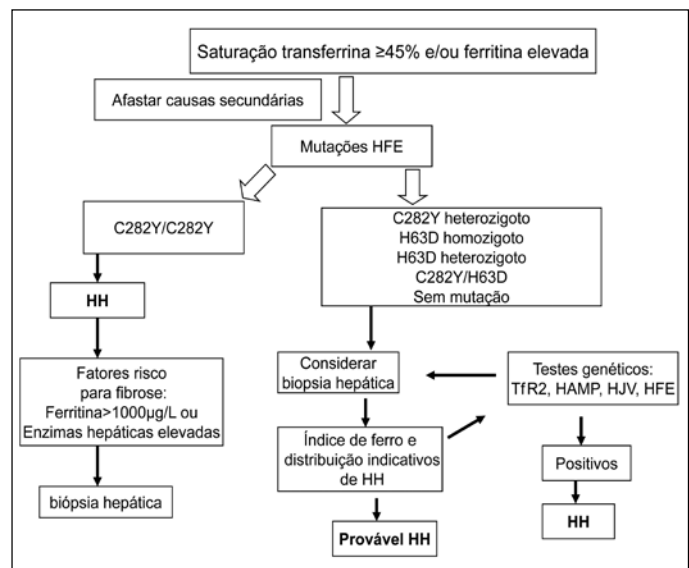


Figura 2. Algoritmo de conduta frente ao paciente com saturação de transferrina elevada (modificado de Pietrangelo 2004; Pietrangelo 2010; Bacon et al. 2011).

## Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial se faz com as causas de sobrecarga de ferro secundárias (Tabela 3). Salientam-se, pela sua frequência, a importância das doenças hepáticas crônicas que cursam com sobrecarga de ferro como as hepatites virais B e C, a doença hepática alcoólica e a doença hepática gordurosa não alcoólica<sup>53</sup>. Nessas condições, os depósitos de ferro no fígado são, em geral, de leve intensidade, panlobular, localizado em hepatócitos e células reticuloendoteliais<sup>45</sup>. Os exames laboratoriais que avaliam a bioquímica do ferro no soro mostram alterações leves ou moderadas, ou podem ser normais.

Tabela 3. Causas de sobrecarga de ferro secundárias.

|   |   |
|---|---|
| Anemias   | Talassemia maior, anemia hemolítica crônica, anemia sideroblástica, anemia aplásica                 |
| Sobrecarga de ferro parenteral                              | Transfusões de hemácias, administração de ferro, hemodíalise crônica                                |
| Sobrecarga de ferro associada às doenças hepáticas crônicas | Porfiria cutânea tardia, hepatites virais; doença hepática alcoólica; esteatohepatite não alcoólica |

## Tratamento

O tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, pois, em fases em que não há ainda lesões irreversíveis de órgãos, a expectativa de vida é normal.

O tratamento tem como base a realização de sangrias<sup>4,17,45</sup>. Na Figura 3 é mostrado esquema de tratamento da HH.

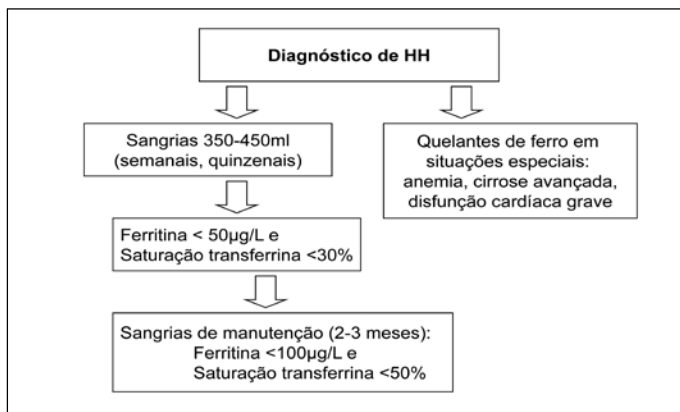


Figura 3. Esquema de tratamento da hemocromatose hereditária (HH).

A frequência das sangrias vai depender da gravidade do caso e da tolerância do paciente ao procedimento. Preconiza-se a realização de sangrias de 350-450ml (retirada de 200-250mg de ferro) uma a duas vezes por semana, com o objetivo de atingir valores de ferritina < 50µg/L e de saturação de transferrina < 30%. O tempo para se atingir esses valores pode ser longo, demorando dois a três anos. Após atingir esses valores, as sangrias podem ser espaçadas para uma sessão a cada dois-três meses, mantendo-se os valores de ferritina < 100µg/L e de saturação de transferrina

## Referências

- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, *et al*. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*. 2005;352:1769-78.
- Agostinho MF, Arruda VR, Basseres DS, Bordin S, Soares MC, Menezes RC, Costa FF, Saad ST. Mutation analysis of the HFE gene in Brazilian populations. *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25:324-3.
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, *et al*. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358:221-30.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology (Epub ahead of print). 2011.
- Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology*. 1986;6:24-9.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of R45G>A (C282Y) HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*. 2002;359:211-8.
- Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, *et al*. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*. 2000;25:14-5.
- Candore G, Mantovani V, Balistreri CR, Lio D, Colonna-Romano G, Cerreta V, Carru C, *et al*. Frequency of the HFE gene mutations in five Italian populations. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29:267-73.
- Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A, Grifa A, Valentino MA, Piperno A, *et al*. Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet*. 1997;60:828-32.
- Carneiro AA, Fernandes JP, de Araujo DB, Elias J Jr, Martinelli AL, Covas DT *et al*. Liver iron concentration evaluated by two magnetic methods: magnetic resonance imaging and magnetic susceptibility. *Magn Reson Med*. 2005;54:122-8.
- Cazzola M. Novel genes, proteins, and inherited disorders of iron overload: iron metabolism is less boring than thought. *Haematologica*. 2002;87:115-6.
- Cox TM, Halsall DJ. Hemochromatosis - neonatal and young subjects. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29:411-7.
- Devalia V, Carter K, Walker AP, Perkins SJ, Worwood M, May A, *et al*. Autosomal dominant reticuloendothelial iron overload associated with a 3-base pair deletion in the ferroportin 1 gene (SLC11A3). *Blood*. 2002;100:695-7.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas VV, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, *et al*. A novel MHC class II gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13:399-408.
- Feder JN, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebron JA, Watson N, *et al*. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:1472-7.
- Feder JN, Tsuchihashi Z, Irrinki A, Lee VK, Mapa FA, Morikang E, *et al*. The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression. *J Biol Chem*. 1997;272:14025-8.
- Franchini M. Hereditary iron overload: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2006;81:202-9.
- Gitlin JD. Aceruloplasminemia. *Pediatr Res*. 1998;44:271-6.
- Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du SD, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology*. 2002;122:646-51.
- Gordeuk VR. African iron overload. *Semin Hematol*. 2002;39:263-9.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology*. *Am J Epidemiol*. 2001;154:193-206.
- Hayashi A, Wada Y, Suzuki T, Shimizu A. Studies on familial hypotransferrinemia: unique clinical course and molecular pathology. *Am J Hum Genet*. 1993;53:201-13.
- Kato J, Fujikawa K, Kanda M, Fukuda N, Sasaki K, Takayama T, *et al*. A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet*. 2001;69:191-7.
- Lebron JA, Bennett MJ, Vaughn DE, Chirino AJ, Snow PM, Mintier GA, *et al*. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell*. 1998;93:111-23.
- Martinelli AL, Franco RF, Villanova MG, Figueiredo JF, Secaf M, Tavella MH, *et al*. Are hemochromatosis mutations related to the severity of liver disease in hepatitis C virus infection? *Acta Haematol*. 2000;102:152-6.
- Mayr R, Jancke AR, Schranz M, Griffiths WJ, Vogel W, Pietrangelo A, *et al*. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. *J Hepatol*. 2010;53:941-9.
- Merryweather-Clarke AT, Pointon J, Shearman JD, Robson KJ. Global prevalence of putative hemochromatosis mutations. *J Med Genet*. 1997;34:275-8.
- Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, *et al*. Autosomal dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*. 2001;108:619-23.
- Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El Serag HB, *et al*. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 2003;138:627-33.
- Mura C, Ragueneo D, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for 565C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood*. 1999;93:2502-5.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, *et al*. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306:2090-3.
- Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122:78-86.
- Nielsen P, Kordes U, Fischer R, Engelhardt R, Janka GE. [SQUID-biosusceptometry in iron overloaded patients with hematology diseases]. *Klin Padiatr*. 2002;214:218-22.
- Nijajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, *et al*. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet*. 2001;28:213-4.
- Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis: diagnosis and management in the gene era. *Liver*. 1999;19:73-80.
- Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology*. 2008;48:991-1001.
- Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: time for targeted screening. *Ann Intern Med*. 2008;149:270-2.
- Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, *et al*. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2004;36:77-82.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004a;350:2383-97.
- Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2004b;32:131-8.
- Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology*. 2004c;39:21-9.
- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. *Annu Rev Nutr*. 2006a;26:251-70.
- Pietrangelo A. Molecular insights into the pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Gut*. 2006b;55:564-8.
- Pietrangelo A. Juvenile hemochromatosis. *J Hepatol*. 2006c;45:892-4.
- Pietrangelo. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139:393-408.
- Powell LW. Diagnosis of hemochromatosis. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13:80-8.
- Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 1998;129:925-31.
- Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, *et al*. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med*. 2006;166:294-301.
- Rochette J, Pointon JJ, Fisher CA, Perera G, Arambepola M, Arichi DS, *et al*. Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1056-62.
- Roetto A, Camaschella C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:235-50.
- Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, *et al*. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2003;33:21-2.
- Roetto A, Totaro A, Cazzola M, Ciciliano M, Bosio S, D'Ascola G, Carella M, Zelante L, Kelly AL, Cox TM, Gasparini P, Camaschella C. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1388-93.
- Siah C, Ombiga J, Adams A, Trinder D, Olynyk J. Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *Clin Biochem Rev*. 2006;27:5-16.
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anonsum W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, *et al*. Non-invasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105:855-61.
- Waalén J, Nordstgaard BG, Beutler E. The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:203-20.
- Whittington PF. Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2007;27:243-50.

< 50%<sup>4,39,45</sup>. Quanto mais precoce o início do tratamento, melhor, pois pode prevenir lesões nos órgãos e melhorar a sobrevida. Algumas lesões, uma vez estabelecidas, não podem ser revertidas, embora sua progressão possa ser diminuída. Incluem-se, nesse caso, a cirrose, o hipogonadismo, a artrite destrutiva e o diabetes insulino dependente.

Quelantes de ferro, como desferroxamina, podem ser usados nos pacientes que não toleram as sangrias como nos que têm anemia, disfunção cardíaca grave ou cirrose em fases avançadas<sup>17</sup>.

O tratamento da HH com mutação no TFR2 e da HH juvenil é semelhante ao da HH clássica, considerando-se apenas que na HH juvenil a sobrecarga de ferro é mais grave, o que exige terapia mais agressiva. Pacientes com doença da ferroportina que cursam com anemia não toleram regimes tão agressivos de sangrias, sendo que os mesmos devem ser mais brandos, adaptados à tolerância de cada paciente. O uso concomitante de eritropoetina pode ser uma alternativa para melhorar a tolerância às sangrias<sup>39</sup>.

Pacientes com HH têm risco aumentado de desenvolver carcinoma hepatocelular e, portanto, deveriam ser submetidos a rastreamento periódico para detecção precoce do tumor.

## Rastreamento familiar

Em parentes de primeiro grau, recomenda-se a realização de testes bioquímicos (saturação de transferrina e ferritina) e, se o caso índice tiver a mutação identificada, aconselha-se também a realização dos testes genéticos<sup>4,39,45</sup>.

# Doença do enxerto contra o hospedeiro hepática



**Dominique Muzzillo**

*Professora Adjunto da Universidade Federal do Paraná*

*Médica hepatologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR*

*Doutorado pela Universidade de Nagoya – Japão*

O paciente transplantado de medula óssea (TMO) é submetido a esquema de condicionamento, passando por tratamento quimioterápico ablativo e radiação da medula óssea (MO), esta indicada apenas em certos casos. Quando a nova MO passa a funcionar, os linfócitos produzidos podem reconhecer as células epiteliais (CE) do hospedeiro como estranhas produzindo a doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD). Dentre as CE mais atingidas estão as da pele, tubo digestivo, árvore brônquica e dos ductos biliares.

A GVHD é uma das complicações mais frequentes no TMO, em especial pela instituição de transplante com doadores não relacionados e com menor compatibilidade do sistema HLA. A doença do enxerto pode ser aguda – até os 100 primeiros dias do TMO – ou crônica. Sua frequência ocorre de acordo com a doença de base da MO e/ou com o condicionamento empregado. Pode também ser dividida em GVHD I - IV, sendo o grau IV o mais grave. A sobrevida a longo prazo é de 25% para o grau III e 5% para o grau IV.

O quadro clínico do GVHD de fígado é principalmente de colestase, com icterícia e alterações da bioquímica hepática com elevação dos níveis de aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (GGT). Há que diferenciar o quadro de toxicidade por drogas, doença veno-oclusiva, doenças infecciosas que causam hepatite (HAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV), litíase biliar e também de sobrecarga de ferro.

O diagnóstico efetivo é feito pela biópsia hepática que demonstra endotelialite, infiltrado portal linfocítico, alteração ductal com infiltrado linfocítico, podendo inclusive apresentar, em sua forma mais grave, a síndrome dos ductos evanescentes com desaparecimento dos mesmos. Na atualidade, dependendo do protocolo de cada serviço, pode-se tratar empiricamente a GVH e avaliar a resposta aos medicamentos, mesmo sem a biópsia.

O tratamento é feito com aumento do esquema de imunossupressão ou a reinstalação deste.

Além da imunossupressão, pode-se utilizar o ácido ursodesoxicólico (AUDC). Provavelmente seus efeitos benéficos se dão por sua ação imunomoduladora com redução da expressão

de antígenos classe I nos hepatócitos. A estabilização da membrana do hepatócito promove diminuição da destruição celular por redução da produção de citocinas e por tornar a bile menos tóxica ao hepatócito. A medicação é usada na dose empregada para o tratamento da cirrose biliar primária, havendo estudos com doses menores, variando de 600 a 900mg/dia.

Uma das dificuldades que ocorrem nas fases iniciais do TMO para a administração da medicação via oral é a presença de náusea intensa e mucosite – lesões de mucosa oral com gravidade variada, podendo ser tão intensas que impedem o paciente até de deglutir a saliva. Nestas situações, pode-se administrar o pó do medicamento juntamente com alimento pastoso, facilitando a deglutição.

O AUDC pode ser usado tanto como droga de prevenção como para o tratamento de lesões do GVHD. Há pouquíssimos estudos realizados a respeito.

O Grupo Nórdico de TMO realizou um estudo randomizado para o uso e o não uso profilático do AUDC.

Foi demonstrado que o uso profilático permitiu menos alteração dos níveis de bilirrubina e ALT com significância estatística. Houve tendência para menos GVH agudo no grupo que usou o AUDC, no entanto, sem diferença estatística. A gravidade do GVH também foi menor no grupo que recebeu a medicação.

Na prática diária temos usado a dose de 15mg/kg/dia, dividida em duas a três tomadas. Muitas vezes, temos dificuldade ao tentar retirar o AUDC do tratamento do GVH crônico quando o paciente demonstra melhora clínica e bioquímica. Em curto período de tempo as aminotransferases e a GGT voltam a ter seus valores elevados e estes retornam à normalidade com a reinstalação da medicação. Podemos inferir que o AUDC mantém a estabilidade da membrana hepatocítica a longo prazo, e que o hepatócito fica dependente do medicamento para se manter íntegro.

Tais fatos, no entanto, só serão comprovados com a realização de mais estudos randomizados controlados com casuísticas maiores que as estudadas até o momento.

## Referências

1. Ruutu T, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;100:1977-83.
2. Essell JH, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, Double-blind, placebo-controlled

trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:975-1081.

3. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med*. 2002;162:1558-66.



# URSACOL

## ácido ursodesoxicólico

Reduz a colestase<sup>1-6</sup>

**Apresentações: caixas contendo 20 comprimidos de 50, 150 e 300 mg de ácido ursodesoxicólico**



Articromed@Nash - 203023

**Referências Bibliográficas:** 1. Hirschfield GM *et al.* Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2010; 139:1481-1496. 2. Trauner M & Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(8):979-96. 3. Van Erpecum KJ *et al.* Rationale for therapy with ursodeoxycholic acid in patients with cholestatic liver disease. *Neth J Med*. 1993;43(5-6):233-8. 4. Palma J *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double blind study controlled with placebo. *J. Hepatology*. 1997; 27: 1022-1028. 5. Podda M *et al.* Effects of ursodeoxycholic acid and taurine on serum liver enzymes and bile acids in chronic hepatitis. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 1044-1050. 6. Attili AF *et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver histology in patients with chronic active hepatitis. A 12-month double-blind, placebo-controlled trial. *J. Hepatology*. 1994;20:315-320.

**Ursacol<sup>®</sup>, ácido ursodesoxicólico.** Comprimido simples 50, 150 e 300 mg, embalagens com 20 comprimidos. **Uso oral - Uso adulto. Indicações:** dissolução dos cálculos biliares, formados por colesterol que apresentam litíase por cálculos não radiopacos, com diâmetro inferior a 1 cm, em vesícula funcionante ou no canal colédoco; para pacientes que recusaram a intervenção cirúrgica ou apresentam contra-indicações para a mesma; em casos de supersaturação biliar de colesterol na análise da bile colhida por cateterismo duodenal. Cirrose biliar: tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária; alterações qualitativas e quantitativas da bile; colecistopatia calcúlosa em vesícula biliar funcionante; litíase residual do colédoco ou recidivas após intervenção sobre as vias biliares; síndrome dispéptico-dolorosa das colecistopatias com ou sem cálculos e pós-colecistectomia; discinesias das vias biliares e síndrome associada; alterações lipêmicas por aumento do colesterol e/ou triglicérides; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea.

**Contraindicações:** *icterícia obstrutiva e hepatites agudas graves; colecistite, cólicas biliares frequentes, úlcera gastroduodenal em fase ativa; alterações hepáticas e intestinais que interferem com a circulação entero-hepática dos ácidos biliares; insuficiência renal grave; pacientes em estado terminal de cirrose biliar primária. É contraindicado em processos inflamatórios do intestino delgado ou do intestino grosso e em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.*

**Precauções e advertências:** -  *Gerais: os cálculos radiotransparentes, que melhor respondem ao tratamento litolítico, são aqueles pequenos e múltiplos em vesícula biliar funcionante; um eventual controle da composição biliar, para verificar a saturação em colesterol, representa importante elemento de previsão para um êxito favorável do tratamento. - Gravidez e/ou lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Não há estudos que confirmem ou não a eliminação através do leite materno e, portanto, não é recomendado a mulheres que estejam amamentando.*

**Interações medicamentosas: com antiácidos à base de alumínio, colestiramina, clofibrato e neomicina.**

**Reações adversas:** diarreia, dores estomacais, náusea a vômito, constipação intestinal, dor de cabeça, indigestão ou gosto metálico na boca. **Posologia e administração:** a dose diária deve ser administrada em 2 ou 3 vezes ao dia, após as refeições. Metade da dose diária poderá ser administrada após o jantar. A ingestão antes de deitar aumenta a eficácia do medicamento. - Dissolução de cálculos biliares: 5 a 10 mg/kg de peso corporal, dividida em duas ou três tomadas, por períodos de 4 a 6 meses, pelo menos, podendo chegar a 12 meses. - Sintomas dispépticos: geralmente são suficientes doses de 50 mg três vezes ao dia, ou 150 mg duas vezes ao dia. - Cirrose biliar primária estágio I a III: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia normal: 12 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas a quatro doses, por um período de 9 meses a 2 anos de tratamento, devendo ser realizado controle periódico da função hepática. - Cirrose biliar primária estágio IV com bilirrubinemia elevada: 6 a 8 mg/kg/dia (metade da normal), dividida em duas a quatro doses. - Terapia coadjuvante de litotripsia extracorpórea: 8 mg/kg/dia, associada a 7 mg/kg/dia de ácido ursodesoxicólico, por um período de tratamento que se inicia 2 a 3 semanas antes da intervenção até 1 mês após o procedimento. Não é necessária a redução posológica na insuficiência renal, uma vez que o ácido ursodesoxicólico é excretado predominantemente pela bile e somente uma quantidade muito pequena pela urina. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS.: 1.0084.0067. **A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

**0800-0177011**  
Atendimento ao Consumidor

**Zambon**

202978 URSACOL/PECSBH4/JULHO/2011