

Diagnóstico de hemocromatose hereditária em homem adulto: revisão de literatura e relato de caso

Diagnosis of hereditary hemochromatosis in adult men: literature review and case report

DOI: 10.34119/bjhrv5n3-146

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Daniele Araújo Caires

Acadêmica do curso de Medicina pela UNIVACO
Instituição: União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil
Endereço: Rua Jequitibá, 934 - Bairro Horto, Ipatinga – MG
E-mail: dani.a.caires@hotmail.com

Isabella Alvarenga Abreu

Acadêmica do curso de Medicina pela UNIVACO
Instituição: União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil
Endereço: Rua Benedito Onesimo Martins, 220 - Bairro Bom Jesus, Cel. Fabriciano - MG
E-mail: abreu-isabella@hotmail.com

Júlia Araújo Ladeira

Acadêmica do curso de Medicina pela UNIVACO
Instituição: União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil
Endereço: Rua Marquês de Tamandaré, 543 – Bairro Cidade Nobre, Ipatinga - MG
E-mail: jladeira.a@gmail.com

Marcela Silveira Freitas Drumond

Acadêmica do curso de Medicina pela UNIVACO
Instituição: União Educacional do Vale do Aço
Endereço: Avenida Almir de Souza Ameno, 75 - Bairro Funcionários, Timóteo - MG
E-mail: marcelinhadrmond1@gmail.com

Analina Furtado Valadão

Docente do curso de Medicina pela UNIVACO
Instituição: União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil
Endereço: Rua João Patrício Araújo, 179 – Bairro Veneza 1, Ipatinga – MG
E-mail: analina.valadao@univaco.edu.br

Danielle Pinto Zanella

Docente do curso de Medicina pela UNIVACO
Instituição: União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil
Endereço: Rua João Patrício Araújo, 179 – Bairro Veneza 1, Ipatinga – MG
E-mail: danielle.zanella@univaco.edu.br

RESUMO

Introdução: a hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética que cursa com acúmulo excessivo de ferro e disfunção de múltiplos órgãos. Comum na população caucasiana,

especialmente masculina. Objetivo: descrever o relato de caso de um paciente portador de HH e sua evolução clínica, seguido de breve discussão. Relato do caso: paciente do sexo masculino, 49 anos, leucodermo, casado. Em 2018, apresentou alteração no índice de saturação de transferrina (IST). Foi realizado estudo genético, que sugeriu o diagnóstico de HH por mutação heterozigótica H63D no gene HFE. Foi indicada redução dietética de ferro e flebotomias trimestrais até a normalização do IST, além de rastreio familiar. Conclusão: O tratamento de pacientes com sinais de alteração no metabolismo do ferro é capaz de prevenir complicações graves. Destaca-se que a genotipagem é importante no diagnóstico de HH.

Palavras-chave: hemocromatose hereditária, sobrecarga de ferro, estudos genéticos.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary hemochromatosis (HH) is a genetic disease that leads to excessive iron accumulation and multiple organ dysfunction. Common in the Caucasian population, especially males. Objective: to describe the case report of a patient with HH and its clinical evolution, followed by a brief literature review. Case report: male patient, 49 years old, white, married. In 2018, he presented some transferrin saturation index (TSI) alterations. The genetic study proposed the diagnosis of HH by H63D heterozygosity in the HFE gene. Dietary iron reduction and quarterly phlebotomies were indicated until transferrin saturation normalized. He was instructed to perform family screening. Conclusion: The treatment of patients with signs of alteration cannot prevent the metabolism of serious complications. It is also noteworthy that genotyping is important in the diagnosis of HH.

Keywords: hereditary hemochromatosis, iron overload, genetic studies.

1 INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética caracterizada pela sobrecarga de íons ferro em alguns tecidos, como os do coração, fígado, pâncreas, além da hipófise e de articulações. O acúmulo excessivo de ferro culmina na disfunção de múltiplos órgãos (KANE; ROBERTS; PAULUS, 2021). A HH pode ser causada por um aumento da absorção intestinal dos íons ferro, por uma diminuição do hormônio regulador de ferro, a hepcidina, ou também pela diminuição da ligação hepcidina-ferroportina, proteína cuja função é exportar íons ferro de células como macrófagos e células de Kupffer (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A classificação da HH é baseada em mutações encontradas em estudo genético. Majoritariamente, ela é causada por mutações homozigóticas p.Cs282Tyr (C282Y) no gene HFE. Esse gene está localizado na primeira banda da segunda região do braço curto do cromossomo 6 e está associado ao complexo de histocompatibilidade (HLA-A) (CASSURIAGA; VALIATI; RESEM; PERES, 2013).

O gene HFE codifica uma proteína composta por 343 aminoácidos que interage com receptores de transferrina 1 (TfR1) e Beta-2-microglobulina (β 2- microglobulina) na superfície

celular. Essa proteína está envolvida na homeostase do ferro, atuando no fígado por meio da modulação da expressão da hepcidina e/ou exercendo seu efeito alterando a regulação da absorção do ferro na mucosa duodenal (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

Além da mutação C282Y, outras mutações associadas à doença estão presentes: a H63D designa a substituição da histidina na posição 63 pelo aspartato (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017) e a S65C/C282Y consiste na troca da serina pela cisteína na posição 63 (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2018; BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A HH também pode ser causada por mutações em outros genes, nesse contexto denominada como hemocromatose não HFE. Os demais genes mutados incluem principalmente o HAMP (codificando hepcidina), HJV (codificando hemojuvelina), TFR2 (codificando a proteína do receptor de transferrina 2) e FPN1 (codificando ferroportina) (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A HH é um distúrbio autossômico, geralmente recessivo, e mais comum na população caucasiana (COSTA; FERREIRA; COUTO; NASCIMENTO, 2021). Acomete de duas a três vezes mais as pessoas do sexo masculino, quando comparadas ao feminino. Além disso, sabe-se que as manifestações clínicas nos homens são mais graves (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016).

A predominância da doença é a mesma na maioria dos países ocidentais, com prevalência maior em pessoas de origem celta (PORTER; RAWLA, 2021). Na população brasileira, a frequência da mutação C282Y do gene HFE é de três a oito vezes menor do que a observada em pessoas caucasianas europeias (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

Em homens, o acúmulo de ferro torna-se evidente principalmente durante a quarta ou quinta década de vida, quando a deposição desse metal nos tecidos normalmente se manifesta clinicamente. No entanto, nas mulheres, as manifestações clínicas são observadas, em geral, cinco a dez anos mais tarde do que nos homens (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016).

A deposição excessiva de ferro e a expressão da doença são alteradas por fatores externos, como etilismo, dieta, doação ou perda de sangue e infecções associadas, como hepatite viral. No entanto, são os tipos de mutações genéticas apresentadas pela pessoa e a associação entre elas que determinam a maior gravidade dos sintomas (CASSURIAGA; VALIATI; RESEM; PERES, 2013).

O acúmulo de ferro no organismo ocorre principalmente nas células parenquimatosas. Esse ferro em excesso leva à morte celular e à posterior substituição por tecido fibrótico, culminando em dano estrutural e funcional dos órgãos acometidos (PORTER, RAWLA, 2021). Assim, a sobrecarga exacerbada de ferro nos tecidos pode provocar consequências graves no organismo, como cirrose hepática (CH), carcinoma hepatocelular (CHC), diabetes *melittus* (DM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias, pigmentação da pele e hipogonadismo (CASSURIAGA; VALIATI; RESEM; PERES, 2013).

Em um relatório que avaliou 251 pacientes com diagnóstico de HH, de 1959 a 1992, foi observado que 75% apresentavam anormalidades da função hepática; 75%, fraqueza e letargia; 70%, hiperpigmentação da pele; 48%, diabetes mellitus; 44%, artralgia; 45%, impotência; e 31%, anormalidades eletrocardiográficas (BACON, 2021).

O diagnóstico da HH é feito por meio da identificação de mutações no gene HFE, principalmente em homozigose, associada à presença de elevação dos índices de ferritina sérica e/ou à saturação da transferrina (BACON, 2021).

A frequência das mutações C282Y e H63D ainda é alvo de estudos na população brasileira, porém sabe-se que elas estão presentes em 2/3 dos pacientes brasileiros com hemocromatose hereditária, indicando, provavelmente, outras mutações no gene HFE, ou mesmo que outros genes possam estar envolvidos na regulação metabólica do ferro (BONINI-DOMINGOS, 2007).

Portanto é importante que essa patologia seja valorizada também em nível nacional. Além disso, deve-se considerar que se trata de uma doença complexa, com inúmeras complicações possivelmente fatais, se não diagnosticada precocemente. Estima-se que cerca de 28,4% dos homens e 1,2% das mulheres homozigotos para a mutação C282Y vão desenvolver algum tipo de gravidade da doença (ZHABYEYEV; OUDIT, 2017).

Assim, este estudo se faz necessário devido à importância de compreender as repercussões clínicas da sobrecarga de ferro no organismo, posto que um diagnóstico precoce é capaz de minimizar os danos e melhorar expressivamente o prognóstico do paciente. A partir disso, vê-se a importância de mais estudos sobre a HH no Brasil e que uma maior investigação nacional acerca da patologia se faz necessária, tendo em vista a escassez de estudos encontrados na literatura em português.

Diante da importância do tema, o presente estudo tem como objetivo relatar a investigação clínica e genética de um paciente adulto com suspeita de hemocromatose hereditária e de seus filhos, assim como descrever aspectos importantes sobre a doença.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 49 anos, leucodermo, casado. Em 2018, procurou avaliação de um hematologista devido a plaquetopenia assintomática idiopática, diagnosticada há 20 anos. Assim, foram solicitados exames laboratoriais (Quadro 1).

Quadro 1 – Resultados dos exames laboratoriais em 20 de julho de 2018.

Exame laboratoriais	Resultados do paciente	Valores de referência
Hemácias	5,56 x 10 ⁶ /mm ³	4,50 - 5,90 x 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	16,3 g/dL	13,5-17,5 g/dL
Plaquetas	122 mil/mm ³	150-450 mil/mm ³
Ferro sérico	152 mcg/dL	65-175 mcg/dL
Índice de saturação de transferrina	54%	20-50%
Ferritina	226,7 ng/mL	21,8 - 274,6 ng/mL
Capacidade total de ligação do ferro	283 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	131 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
Reticulócitos	1,2%	0,5 a 1,5%
Hormônio tireoestimulante (TSH) ultrasensível	1,262 mcUI/mL	0,4- 5,0 mcUI/mL
Tiroxina (T4) livre	0,99 ng/dL	0,70 a 1,80 ng/dL
Anticoagulante lúpico	Ausente	Ausente
Fator antinuclear (FAN)	Não reagente	Não reagente
Desidrogenase láctica (LDH)	134 U/L	125 a 220 U/L

Fonte: Dados da pesquisa.

Diante da alteração do índice de saturação de transferrina (IST), foi questionado sobre histórico familiar de doenças ou alterações semelhantes. Foi realizado o estudo genético para HH pelo método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), chamado Hemocromatose Plus (Quadro 2), a fim de pesquisar as mutações C282Y, H63D e S65C no gene HFE. Para pesquisar sobre a lesão hepática por sobrecarga de ferro, foi realizada ressonância magnética (RM) abdominal total, dosagem de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina total e frações (Quadro 3).

Quadro 2 – Resultado do exame genético (Hemocromatose Plus) em 11 de setembro de 2018.

Gene HFE	Mutação	Valor de referência
C282Y	Negativo- Homozigoto selvagem	Negativo- Homozigoto selvagem
H63D	Heterozigoto	Negativo- Homozigoto selvagem
S65C	Negativo- Homozigoto selvagem	Negativo- Homozigoto selvagem

Fonte: Dados da pesquisa.

Quadro 3 – Achados laboratoriais em 11 de setembro de 2018.

Exames laboratoriais	Resultados do paciente	Valores de referência
Bilirrubina total	0,8 mg/dL	0,3 a 1,2 mg/dL
Bilirrubina direta	0,3 mg/dL	< 0,5 mg/dL
Bilirrubina indireta	0,5 mg/dL	<0,7 mg/dL
TGO	28 U/L	< 35 U/L
TGP	35 U/L	<45 U/L

Fonte: Dados da pesquisa.

A RM de abdome total mostrou fígado sem alterações, com concentração de ferro estimada em 1,306 mg/g de tecido hepático (referência: até 2,0 mg/g de tecido hepático). Com base no resultado do exame genético, sugeriu-se o diagnóstico de HH por mutação heterozigótica H63D no gene HFE sem sobrecarga de ferro hepática detectada.

Foi indicada mudança dietética, com redução de 30% do consumo de carne vermelha e de 50% do consumo de verduras verde-escuras, além de 5 sessões de flebotomia trimestrais até a normalização do IST em julho de 2019 (Quadro 4).

Quadro 4 – Resultados dos exames realizados em 13 de julho de 2019.

Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Ferro sérico	87 mcg/Dl	65 - 175 mcg/dL
Índice de saturação de transferrina	27%	20 - 50%
Ferritina	87,1 ng/mL	21,8 - 274,6 ng/mL
Capacidade total de ligação do ferro	325 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	238 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
TGO	21 U/L	<35 U/L
TGP	16 U/L	<45 U/L

Fonte: Dados da pesquisa.

Foi orientado o rastreio familiar, dado o caráter genético da doença, porém seus irmãos e pais se recusaram a fazê-lo. Seus dois filhos, de 7 e 12 anos, também assintomáticos, foram submetidos ao mesmo exame genético, sendo identificada a mutação paterna. Nos demais exames laboratoriais, apresentaram discreto aumento do ferro sérico (Quadros 5). Também foram orientados acerca da diminuição do consumo de carne vermelha e vegetais ricos em ferro, com adaptação à mudança ainda mais fácil que a do pai. Não foram necessárias flebotomias nos filhos.

Quadro 5 – Resultados dos exames dos filhos realizados no dia 27 de abril de 2019.

Exames laboratoriais	Resultados (filho 7 anos)	Resultados (filho 12 anos)	Valores de referência
Índice de saturação de transferrina	45%	43%	20 - 50%
Ferro sérico	149 ng/mL	143 ng/mL	5 - 115 ng/mL
Capacidade total de ligação do ferro	330 mcg/dL	332 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	181 mcg/dL	189 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
Hemocromatose Plus	C282Y: negativo homozigoto selvagem H63D: heterozigoto S65D: negativo homozigoto selvagem	C282Y: negativo homozigoto selvagem H63D: heterozigoto S65D: negativo homozigoto selvagem	C282Y: negativo homozigoto selvagem H63D: negativo homozigoto selvagem S65D: negativo homozigoto selvagem

Fonte: Dados da pesquisa.

Em 2020, o paciente (pai) realizou novos exames para reavaliação da eficácia do tratamento e detectou-se redução discreta dos reticulócitos, que não têm impacto clínico no caso (Quadro 6).

Quadro 6 – Resultados dos exames laboratoriais do paciente (pai) em 02 maio de 2020.

Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Capacidade total de ligação do ferro	294 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Ferritina	170,4 ng/mL	21,8 a 274,6 ng/mL
Ferro sérico	79 mcg/dL	65 a 175 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	215 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
Índice de saturação de transferrina	27%	20 a 50%
T4 livre	1,28 ng/dL	0,89 a 1,76 ng/dL
Reticulócitos	0,3%	0,5 a 1,5%

Fonte: Dados da pesquisa.

Atualmente, os três seguem assintomáticos. O pai faz acompanhamento anual com hematologista e os filhos seguem sob supervisão anual pediátrica, com exames normais após alteração dietética.

3 DISCUSSÃO

Como abordado anteriormente, a HH é uma patologia sistêmica genética mais comum em indivíduos de pele branca (COSTA; FERREIRA; COUTO; NASCIMENTO, 2021). Acomete de duas a três vezes mais as pessoas do sexo masculino, quando comparadas com o sexo feminino. Além disso, sabe-se que as manifestações clínicas, em homens, são mais evidenciadas na quarta e quinta décadas de vida e costumam ser mais graves (PORTER, RAWLA, 2021). Tais dados da literatura vão ao encontro das características descritas no relato

de caso exposto, em que se descreve o diagnóstico de hemocromatose hereditária em paciente com 49 anos, do sexo masculino e leucodermo.

Dados da literatura mostram ser comum o relato de casos de pacientes com alterações laboratoriais do IST, FS e outros marcadores, seguido de propedêutica para HH, diagnosticando-se esta patologia, ainda que assintomática (IGLESIAS; DUARTE; MIRANDA; MACHADO; ANDRADE, 2018; MESTRE; RODRIGUES; CARDOSO, 2015).

Para ampliar a propedêutica, normalmente são realizados exames específicos, como o estudo genético para HH. Nesse sentido, as mutações mais comuns no gene HFE: C282Y, H63D e S65C, foram investigadas. Foi encontrada mutação heterozigótica no gene H63D.

Para Barton e Edwards (2018), o índice de saturação da transferrina é um marcador confiável e que identifica o risco de sobrecarga de ferro causada por mutação no gene HFE. O paciente em estudo descobriu acidentalmente valores alterados de saturação de transferrina ao realizar investigação laboratorial pré cirurgia odontológica, fato este determinante para a solicitação do rastreamento genético para HH.

Em caso de HH por mutação no gene HFE, espera-se perda parcial da interação do complexo formado pela proteína HFE, B2-microglobulina, e o receptor TfR1, com consequente redução do transporte dessa proteína para a superfície celular, sem que ocorra perda total do controle da absorção de ferro, como ocorre na homozigose para C282Y (BACON; CAMASCHELLA, 2021). Posto isso, o portador pode não apresentar alto risco de desenvolver sobrecarga de ferro, mas apenas um aumento nos índices de saturação de transferrina e/ou de ferritina sérica. Entretanto, não deve ser destacada a possibilidade de o paciente apresentar outras mutações no gene HFE ou mesmo em outros genes.

Alguns autores acreditam que as mutações H63D, quando associadas a condições patológicas como talassemia beta ou alfa e esferocitose hereditária, ou ainda a outras várias mutações que já foram descritas (V53M, V59M, H63H, Q127H, Q283P, P168X, E168Q, E168X e W169X), podem desempenhar papel importante na predisposição ao acúmulo patológico de ferro no organismo (CAMASCHELLA, 2005; BONINI-br, 2006; SANTOS; CANÇADO; TERADA, 2008).

Além das mutações do gene HFE, existem aquelas não relacionadas a esse gene, mas que também causam HH. Essas mutações provocam um quadro clínico mais precoce associado a complicações causadas pela sobrecarga de ferro (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017).

A Hemocromatose juvenil (HH tipo 2A) e HH relacionada ao gene TFR2 (HH tipo 3) provocam manifestações semelhante à HH tipo 1, nas primeiras décadas de vida, com quadro

de maior gravidade e que evolui com pior prognóstico quando não diagnosticado rapidamente (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017).

Diante do diagnóstico, iniciou-se a abordagem terapêutica, na qual foi recomendada mudança dietética, com redução do consumo de carne vermelha e de verduras verde-escuras, além de sessões de flebotomia. A mudança de estilo de vida é essencial para o tratamento da HH, principalmente a dietética, evitando alimentos à base de ferro e de vitamina C, além do não consumo de bebidas alcoólicas.

Adams, Altes, Brissot, Butzeck, Cabantchik, Cançado *et al.*, (2008), reforçam a adoção de uma dieta saudável e variada, evitando alimentos ricos em ferro e/ou substâncias que aumentem a absorção intestinal deste íon, como a vitamina C. O alto consumo de álcool deve também ser evitado, sobretudo pela sobrecarga hepática.

Quanto à flebotomia, de acordo com Powell, Seckington e Deugnier (2016), é um método recomendado por todas as diretrizes internacionais, além de ser o mais eficaz na remoção da sobrecarga de ferro, permitindo reduzir os estoques totais de ferro do organismo. Comparada a esta, a utilidade de outras terapias é limitada. Evidências clínicas mostram que a realização de flebotomia de forma precoce, ou seja, antes da instalação de cirrose e diabetes, promove uma redução de morbidade e mortalidade. Além disso, algumas manifestações já instaladas, como a fibrose hepática, fadiga, pigmentação da pele e testes bioquímicos de função hepática alterados, podem ser melhoradas com o tratamento.

Frente ao diagnóstico de um indivíduo, faz-se importante o rastreio genético de outros membros da família, principalmente os parentes de primeiro grau, como pais, irmãos e filhos. A genotipagem atualmente é proposta de forma inicial para casos de mutação C282Y associados ou não à H63D, devido à grande frequência de formas assintomáticas da patologia. Para testagem dos filhos do indivíduo diagnosticado primariamente, pode ser também importante a testagem do outro genitor, pois, se alterado, a criança será possivelmente homozigota e terá maior probabilidade de repercussão clínica (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016).

4 CONCLUSÃO

Trata-se de uma doença relativamente comum, com um quadro clínico heterogêneo, diagnóstico presuntivo possível (com algumas limitações devido a pesquisa genética), tratamento individualizado e eficaz, quando precoce. Deve ser explorada com assertividade e suspeitada por todos os médicos, pois a sobrecarga de ferro pode ser facilmente identificada nos “exames de rotina”.

Observa-se que o tratamento precoce é fundamental para evitar complicações em casos de sobrecarga de ferro, ainda que por mutação no gene HFE. No caso relatado, por exemplo, a mudança dietética associada à flebotomia foram suficientes para controlar o índice de transferrina e evitar a sobrecarga de ferro no fígado.

Destaca-se ainda a importância de relatos de achados acidentais de sobrecarga de ferro, pois a difusão de conhecimentos acerca desta patologia é essencial na minimização do acometimento da doença, que tem controle complexo depois de instaladas as maiores gravidades no doente.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, P.; ALTES, A.; BRISSOT, P.; BUTZECK, B.; CABANTCHIK, I.; CANÇADO, R. *et al.* Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. **Hepatology International**. v. 12, n. 2, p. 83- 86, 2018.
- BACON, B. R. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. **UpToDate**. 2021.
- BACON, B. R.; CAMASCHELLA, C. HFE and other hemochromatosis genes. **UpToDate**. 2021.
- BARTON, J. C.; ACTON. R. T. Diabetes in HFE Hemochromatosis. **Journal of Diabetes Research**. v. 2017, p. 1-16, 2017.
- BARTON, J. C.; EDWARDS, C. Q. HFE Hemochromatosis. **GeneReviews**. 2018. BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 28, n. 4, p. 239-245, 2006.
- BRISSOT, P.; PIETRANGELO A.; ADAMS P. C.; GRAAFF B., MCLAREN C.; LORÉAL A. Haemochromatosis. **Nature Reviews. Disease Primers**. v. 4, n. 18016, 2018.
- CAMASCHELLA, C. Regulation of iron balance. **UpToDate**. 2020.
- CAMASCHELLA, C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. **Blood**. v. 106, n. 12, p. 3710-3717, 2005.
- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.
- CASSURIAGA, W; VALIATI V.; RESEM M. G. F. S.; PERES W. Hemocromatose hereditária. **Jornal Brasileiro de Medicina**. v. 101, n. 6, 2013.
- CECIL, R. L.; GOLDMAN , L.; SCHAFER; A. *et al.* Sobrecarga de ferro (Hemocromatose). **In: Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier, 25 ed. Cap. 219, p. 1576- 1581, 2018.
- COSTA, T. S; FERREIRA J. M.; COUTO M. F.; NASCIMENTO R. S. Hereditary fihemochromatosis associated with the development of liver cirrhosis. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 57, p. 1-9, 2021.
- IGLESIAS, C. P. K.; DUARTE P. V. F.; MIRANDA J. S. S.; MACHADO L. G.; ANDRADE C. R. A. Hemochromatosis: Reversible Cause of Heart Failure. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. v. 31, n.3, p. 308- 311, 2018.
- KANE S. F; ROBERTS C.; PAULUS R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. **American Family Physician**. v 104, n. 2, p. 263-270, 2021.
- KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; LONGO, D. L.;

LOSCALZO, J. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19ª edição. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017.

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

PORTER, J. L.; RAWLA, P. Hemochromatosis. **StatPearls Publishing**. 2021. POWELL, L. W.; SECKINGTON, R.C.; DEUGNIER, Y. Haemochromatosis. **The Lancet (online)**. v. 388, p. 706-716, 2016.

SANTOS, P. C. J. L.; CANÇADO; R. D.; TERADA, C. T. Relação entre mutações no gene HFE e TFR2 e alterações nos parâmetros de ferro segundo a frequência de doação em doadores de sangue. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**. v. 30, n. 4, p. 21, 2008.

ZHABYEYEV, P.; OUDIT, G. Y. Hemochromatosis Protein (HFE) Knockout Mice As a Novel Model of Hemochromatosis: Implications for Study and Management of Iron- Overload Cardiomyopathy. **Canadian Journal of Cardiology**. v. 33, p. 835-837, 2017.