

INTRODUÇÃO HISTÓRICA

A hemocromatose surge em pleno século XXI como uma entidade ímpar, não apenas pelas suas características clínicas peculiares, mas também por ser uma doença para a qual não existe, ainda hoje, cura. Historicamente, os primeiros relatos da doença são atribuídas a *Trousseau* e *Troisier* que descreveram, na segunda metade do século XIX, uma tríade composta por cirrose, pele bronzeada e glicosúria (diabetes) (1,2). Anos mais tarde, *von Recklinghausen* reconheceu que acumulação de ferro no pâncreas tinha sido capaz de provocar diabetes *mellitus* e sugeriu que a doença fosse chamada hemocromatose por acreditar que o pigmento tinha vindo do sangue (do grego *haima* = sangue e *chromatos* = cor) (3). Já no início do século XX, *Sheldon* colocou a hipótese da doença ser de transmissão genética e relacionada com o metabolismo do ferro (4); na década de 70, *Simon* relatou que se tratava de uma doença autossômica recessiva ligada ao HLA (5). Em 1996 *Feder* e *Wolf*, descobriram aquele que achavam ser o único gene mutado da hemocromatose – HFE (6). Contudo, com a difusão do teste genético percebeu-se que mais genes estariam envolvidos e só um maior conhecimento da cinética do ferro no organismo humano poderia esclarecer. Nas últimas décadas, inúmeras investigações têm sido desenvolvidas no sentido de melhorar os conhecimentos acerca do metabolismo do ferro e concluiu-se que independentemente das mutações associadas à hemocromatose, o mecanismo patogénico é comum e termina na molécula chave da regulação do metabolismo do ferro – a hepcidina (7).

DEFINIÇÃO

A hemocromatose é uma doença genética comum pertencente ao espectro de doenças do metabolismo do ferro (8). É um distúrbio caracterizado pelo aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro, resultando na acumulação progressiva do mesmo em diferentes tecidos e órgãos, com potencial dano multiorgânico e consequente disfunção (9).

Tabela 1 - Principais doenças relacionadas com a sobrecarga de ferro (8–13).

<u><i>Hereditária</i></u>	<u><i>Adquirida</i></u>
<p><i>Hemocromatose Hereditária</i></p> <p>Associada ao gene HFE – tipo 1</p> <p style="padding-left: 20px;">Homozigotia para C282Y</p> <p style="padding-left: 20px;">Heterozigotia composta C282Y/H63D</p> <p style="padding-left: 20px;">Heterizotia composta C282Y/S565C</p> <p>Não-associada ao gene HFE – tipos 2, 3, 4 e 5</p> <p style="padding-left: 20px;">Tipo 2</p> <p style="padding-left: 40px;">2A – mutação HJV</p> <p style="padding-left: 40px;">2B – mutação HAMP</p> <p style="padding-left: 20px;">Tipo 3</p> <p style="padding-left: 40px;">Mutação Tfr2</p> <p style="padding-left: 20px;">Tipo 4</p> <p style="padding-left: 40px;">Mutação SLC40A1</p> <p style="padding-left: 20px;">Tipo 5</p> <p style="padding-left: 40px;">Mutação FTH1</p> <p><i>Outros</i></p> <p>Aceruloplasminémia</p> <p>Hemocromatose Neonetal (Mutação DMT1)</p> <p>Atransferrinémia ou hipotransferrinémia</p> <p>Ataxia de Friedreich</p>	<p><i>Transfusional</i></p> <p>Anemia com sobrecarga de ferro</p> <p style="padding-left: 20px;">Talassémias, Drepanocitose, Anemia Sideroblástica, Anemia hemolítica crónica</p> <p>Síndrome mielodisplásica</p> <p>Anemia aplástica</p> <p>Anemia de Fanconi</p> <p>Anemia Blackfan Diamond</p> <p>Sobrecarga de ferro parentérica (múltiplas transfusões sanguíneas)</p> <p><i>Não-Transfusional</i></p> <p>Dieta</p> <p>Hemodiálise de longo termo</p> <p>Doença hepática crónica</p> <p style="padding-left: 20px;">Hepatite Vírus B, C</p> <p style="padding-left: 20px;">Cirrose alcoólica</p> <p style="padding-left: 20px;">Esteatohepatite não alcoólica (NASH)</p> <p>Porfiria Cutânea Tarda</p> <p>Síndrome Metabólico</p> <p style="padding-left: 20px;">Obesidade, HTA, Resistência à Insulina</p> <p>Sobrecarga africana de ferro</p>

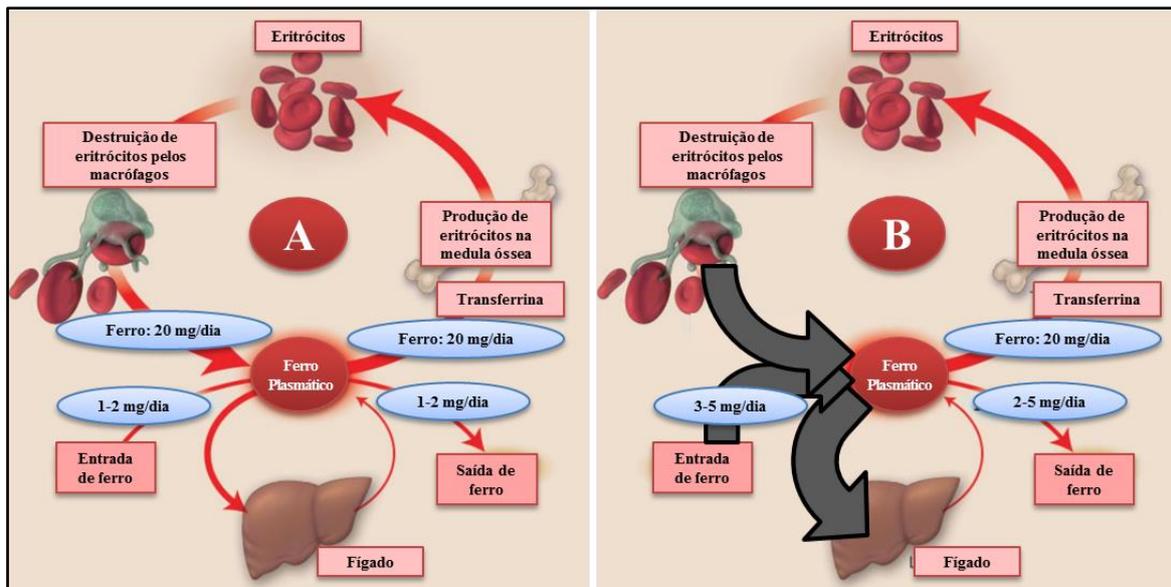


Figura 1 – Metabolismo do ferro no Homem. A – Os níveis de ferro plasmático são regulados de modo a que 20 mg de ferro sejam fornecidos à MO para incorporação nos precursores eritróides e GV maduros. A maioria do ferro existente no plasma deriva da reciclagem dos GV senescentes nos macrófagos do sistema reticulo-endotelial. Cerca de 1-2 mg é absorvido pelos enterócitos no duodeno a fim de compensar igual perda diária, que dependendo das necessidades, pode ficar armazenado sob a forma de ferritina ou pode ser transferido para o plasma. Estes depósitos de ferritina são eliminados no final da vida do enterócito e juntamente com a menstruação são dos poucos meios de perda de ferro existentes no ser humano. Tanto o ferro reciclado pelos macrófagos, como o absorvido são transportados no sangue pela transferrina e entregues nos respectivos locais, MO para eritropoiese e a restante parte (1g) é armazenado nos hepatócitos. B – Na Hemocromatose, existem níveis elevados de ferro no sangue devido a um defeito genético que vai condicionar a absorção excessiva de ferro da alimentação e a saída de ferro dos macrófagos, muito além das necessidades. Isso levará invariavelmente à expansão do ferro no plasma e a longo prazo levará à acumulação e sobrecarga de ferro nas células parenquimatosas, especialmente no fígado, coração e glândulas endócrinas. Dependendo do gene afectado e do seu papel no metabolismo do ferro, a extensão e a rapidez com que o ferro se acumula, bem como a respectiva toxicidade e consequências orgânicas e sistémicas podem variar. Adaptado de Pietrangelo A. *Hereditary Hemochromatosis — A New Look at an Old Disease. N Engl J Med; 2004 Jun 3.*

Apesar de ser uma definição ampla, este conceito abarca não só a hemocromatose “clássica” ligada à mutação do gene *HFE* (protótipo da doença e de longe a mais prevalente), mas também formas mais raras da doença posteriormente descobertas, como as relacionadas com mutações nos genes *HJV*, *HAMP*, *TfR2*, *FPN* e *FTH1*. Além disso, existem algumas características básicas que definem a doença: natureza hereditária (normalmente autossómica recessiva), acumulação progressiva do ferro no plasma (aumento da saturação de transferrina), aumento gradual dos depósitos de ferro parenquimatoso com potencial dano orgânico (no fígado, coração, glândulas

endócrinas, pele e articulações) e eritropoiese normal com boa resposta à terapêutica por flebotomia (9).

Tabela 2 – Características típicas da Hemocromatose (9,13,14).

<p>Hereditária AR (exceção do tipo 4 e 5 – FPN e Cadeia pesada da ferritina);</p> <p>Acumulação progressiva do ferro no sangue (saturação de transferrina aumentada);</p> <p>Acumulação de ferro preferencialmente nas células parenquimatosas com possível dano (cirrose hepática, miocardiopatia, endocrinopatia, artropatia);</p> <p>Eritropoiese normal e boa resposta à flebotomia.</p> <p><u>Base patogénica</u>: defeito na hepcidina, síntese ou actividade – mutações que levem à diminuição da produção hepática de hepcidina ou disfunção da sua actividade periférica.</p>
--

TIPOS DE HEMOCROMATOSE

Os diferentes tipos de hemocromatose apresentados na tabela da próxima página baseiam-se na base de dados online *OMIM* (13).

Tabela 3 – Visão global sobre a hemocromatose com base nos dados *Online Mendelian Inheritance in Man*, complementada com outra bibliografia (9,10,13,15–18).

Característica	Hemocromatose ligada à mutação <i>HFE</i>	Hemocromatose juvenil		Hemocromatose relacionada com mutação <i>TfR2</i>	Sobrecarga de ferro ligada à mutação da ferroportina	Sobrecarga de ferro ligada à mutação da cadeia pesada 1 da ferritina
		2A	2B			
Classificação OMIM	1	2A	2B	3	4, A e B	5
Gene, localização	<i>HFE</i> , 6p21.3	<i>HJV</i> , 1q21	<i>HAMP</i> , 19q13.1	<i>TfR2</i> , 7q22	<i>SLC40A1</i> , 2q32	<i>FTH1</i> , 11q12
Produto gene	HFE	Hemojuvelina	Hepcidina	Receptor 2 da transferrina	Ferroportina	Cadeia pesada 1 da ferritina
Função	Liga-se à microglobulina $\beta 2$ e ao <i>TfR1</i> ou <i>TfR2</i>	Co-receptor do BMP6, liga-se ao BMP 6 e activa a via SMAD/hepcidina	Faz <i>downregulation</i> da ferroportina, impedindo aumento do ferro plasmático	Forma complexo com <i>HFE</i> e ferritina	Exportar ferro das células	Parte integrante da molécula de ferritina, acumulação de ferro
Tipo de herança	Autossómica Recessiva, expressão variável	Autossómica Recessiva			Autossómica Dominante	
Epidemiologia	Comum Pessoas raça branca do noroeste europeu (C282Y); globalmente disperso (H63D)	Rara Raça branca Japoneses	Rara Raça branca	Rara Raça branca	Rara Diferentes grupos étnicos a nível global	Apenas um caso descrito numa família japonesa, sem dados estatísticos

Evidência de sobrecarga de ferro	Saturação de transferrina precocemente elevada			Só nos estadios avançados	Sem dados estatísticos
Acumulação de ferro em células	Parenquimatosas			Parenquimatosas e do sistema reticulo-endotelial	Parenquimatosas
Mecanismo de acumulação	Aumento do influxo de ferro			Diminuição do efluxo de ferro	Sem dados científicos
Principais órgãos afectados	Fígado, glândulas endócrinas, coração			Fígado, baço, possível anemia	Fígado, medula óssea e coração
Principais manifestações clínicas	Doença hepática e articular	Doença cardíaca, hipogonadismo hipogonadotrófico	Doença hepática	A – Rara (leve) B – Hepática e articular (leve)	Sem dados estatísticos
Potencial dano orgânico	Médio-Alto	Elevado	Médio - Alto	Médio	Sem dados estatísticos
Anemia	Não			Pode ser vista após flebotomias ou em mulheres menstruadas	Não
Resposta à flebotomia	Excelente: diminuição da ferritina e saturação de transferrina. Sem risco de anemia.			Razoável: descida rápida da saturação de transferrina com persistência da ferritina elevada Risco de anemia, se flebotomias agressivas	Sem dados estatísticos
Década de início dos sintomas	3ª ou 5ª	2ª ou 3ª	3ª ou 5ª	4ª ou 5ª	5ª

EPIDEMIOLOGIA

A hemocromatose relacionada com a mutação *HFE* é responsável por aproximadamente 85% de todos os casos de hemocromatose, sendo a mutação C282Y, em homozigotia, de longe a mais frequente. Sabe-se que esta mutação é também a mais frequentemente encontrada em pessoas de raça branca (15,17,19).

A mutação parece ter tido um ancestral Celta ou Viking há 6000 anos atrás (15,20,21), sendo a prevalência da mutação bem evidente na população do noroeste europeu, sabendo-se que a homozigotia para C282Y é encontrada em aproximadamente 5 em cada 1000 pessoas – uma prevalência 10 vezes superior ao genótipo da fibrose quística (15,17). A maior prevalência homozigótica reportada para C282Y é na Irlanda, sendo encontrada em 1/83.(16).

A mutação em questão é um bom exemplo do conceito “Efeito Fundador”, porque à semelhança de outros defeitos genéticos, não causou um sério obstáculo à reprodução e até pode ter conferido algumas vantagens, tais como potencial defesa contra certas infecções, ou mesmo benefício face a uma dieta pobre em ferro ou com necessidades aumentadas (gravidez), tendo desta forma sido preservada e espalhada globalmente através da imigração dos povos (9,20). A imigração de europeus para os Estados Unidos da América, Canadá, África do Sul e Austrália faz com que a prevalência da hemocromatose seja elevada entre os indivíduos brancos nesses países (16) e quase inexistente nos asiáticos e indígenas australianos, africanos ou da América do Sul (12).

A manifestação da doença em heterozigóticos C282Y é improvável (9).

Outras mutações no *HFE*, menos comuns que a C282Y, também têm sido descritas. Os efeitos clínicos da mutação H63D, por exemplo, parecem ser limitados, embora 1-2% das pessoas com heterozigotia composta C282Y/H63D pareçam

predispostos para a expressão da doença (9,15). Sabe-se, no entanto, que a frequência alélica da mutação H63D é maior e globalmente mais encontrada independentemente do local ou raça (21).

A mutação S65C tem vindo a ganhar mais importância clínica nos últimos anos. Outras mutações (V53M, V59M, H63H, O127H, P168X, E168X, W168X), bem como a sua heterozigotia composta com C282Y ou H63D é rara e/ou tem baixa penetrância, sendo ainda a sua relevância clínica controversa (15,22,23).

O estudo HEIRS, o maior estudo multicêntrico e multiétnico realizado sobre hemocromatose, mostrou dados semelhantes aos encontrados na literatura até então: a mutação *HFE* é a mais prevalente de todas; a hemocromatose é maioritariamente causada pela homozigotia para a mutação C282Y; a frequência alélica da mutação H63D é superior e mais vasta racialmente do que a C282Y; a doença é mais prevalente nos homens, embora as mulheres tenham sido em maior número no estudo (24).

Já em Portugal poucos estudos epidemiológicos foram conduzidos sobre hemocromatose. Um dos maiores estudos remonta a 2001 em que o objectivo foi estimar a frequência de mutações C282Y e H63D em Portugal, comparando a sua distribuição em 5 diferentes zonas do país: Norte, Centro, Lisboa e vale do Tejo, Alentejo e Algarve. Os resultados mostraram que a frequência alélica C282Y é maior no norte do país (5,8%), decrescendo ao longo do mesmo sendo menor no Algarve (0,9%), existindo diferenças significativas entre norte e Algarve e centro e Algarve. Já no que diz respeito à frequência alélica H63D, a distribuição é uniforme por todo país, variando entre 15 e 20%, não existindo variações significativas entre as diferentes regiões. Comparando ambas, a mutação H63D é mais prevalente que a C282Y, resultado semelhante ao demonstrado em grandes estudos multicêntricos (25).

Importante frisar que os genótipos que podem dar origem à doença C282Y/C282Y e C282Y/H63D aparecem no estudo variando entre 0,75 e 3,1%, extrapolando-se que em Portugal possam existir aproximadamente entre 79000 e 327000 pessoas com o genótipo da doença na totalidade da população portuguesa (25,26).

Note-se que a frequência de mutação C282Y encontrada no norte é semelhante à encontrada noutros estudos nos países do noroeste europeu e os valores obtidos no sul semelhantes aos encontrados em países do sul da Europa. Estes resultados apoiam a teoria da origem Celta, dado que a maior prevalência das mutações no mundo é similar ao padrão de migração dos Celtas, que em Portugal foi predominantemente no norte. Por outro lado, sabe-se que a sobrecarga de ferro poderia ser um factor prejudicial em locais com incidência de malária, motivo pelo qual a mutação possa ter sido seleccionada e por isso pouco frequente na zona do mediterrâneo. Já a frequência homogénea da mutação H63D sugere uma mutação mais antiga que a C282Y. As conclusões do estudo foram que em Portugal existe uma significativa diferença regional na frequência C282Y e a uma frequência homogénea para H63D e que logicamente este tipo de resultados deve ser tido em conta no desenho de um possível método de rastreio populacional a nível nacional (25).

Os estudos relativos às ilhas Portuguesas são mais recentes. Um estudo de 2008 realizado no Açores pretendeu verificar os diferentes haplotipos associados à mutação HLA do gene *HFE*. Os resultados mostraram que a mutação mais prevalente era a comum à encontrada em Portugal Continental HLA A*03 - B*07, curiosamente comum à mutação que se acredita ser a mais antiga. Por outro lado, foram encontrados novos haplotipos não relacionados com a mutação ancestral, um deles especificamente ligado à população da Ilha de São Miguel HLA A*29 - B*45, cuja origem em parte pode ter

sido de Portugal Continental numa mutação A*29 - B*37 (27). Já na Madeira, os resultados obtidos para a frequência de H63D foi 20,5% e para C282Y foi 0,33%. Quando comparado com Portugal Continental, estes resultados mostram que na Madeira a prevalência de C282Y é significativamente mais baixa do que no continente, sendo apenas excepção o Algarve (0,9%). Já no que diz respeito à mutação H63D, não houve diferenças significativas com a restante população Portuguesa (28).

Os outros tipos de hemocromatose são muito mais raros, sendo que a hemocromatose não relacionada com *HFE* é apenas responsável por aproximadamente 15% dos restantes casos de hemocromatose (19). Esta pode ser encontrada em todas as populações mundiais e torna-se evidente que possa desempenhar um papel maioritário em locais onde a mutação *HFE* é menos comum, como no sul da Europa ou na Ásia (29).

A hemocromatose não associada à *HFE* pode ser distinguida de acordo com o gene mutado, embora todas as mutações estejam relacionadas com vias que envolvem a homeostasia do ferro. Existem 3 tipos principais: a hemocromatose juvenil ou tipo 2, associada à mutação da hemojuvelina (*HJV*, tipo 2A) ou da hepcidina (*HAMP*, tipo 2B); a hemocromatose tipo 3 associada à mutação no receptor da transferrina 2 (*TfR2*); hemocromatose tipo 4, ou doença da ferroportina, associada à mutação na ferroportina (*SLC40A1*) (29,30).

As mutações anteriormente relatadas têm uma frequência baixa e até ao momento têm sido detectadas pontualmente em diversos locais do mundo, geralmente afectando famílias. Note-se que algumas dessas famílias eram consanguíneas (9,29,30).

GENÉTICA

A hemocromatose é caracterizada por diferentes genótipos que podem causar doença (ver tabela abaixo). Como já referido na epidemiologia, a mutação HFE é a mais frequentemente presente (10).

	Genótipo	Risco de hemocromatose
HFE	C282Y/C282Y	Elevado
	C282Y/H63D H63D/H63D	Intermédio
	C282Y/WT H63D/WT	Baixo , no entanto 1-15% dos doentes C282Y/WT podem desenvolver doença semelhante ao C282Y/C282Y – sugere a existência de outros factores determinantes.

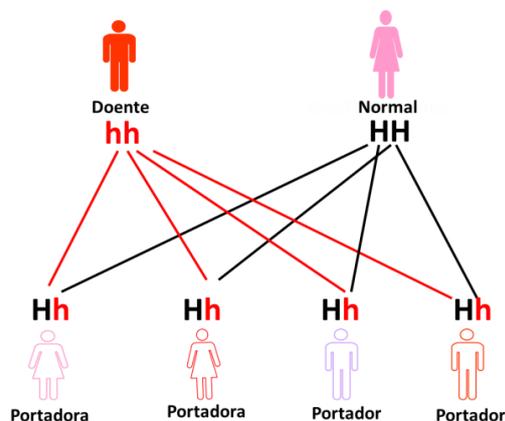
A mutação C282Y é uma mutação *missense* em que um resíduo de cisteína é substituído por tirosina no aminoácido que ocupa a posição 282 na proteína HFE. Já a mutação H63D resulta da substituição da histidina pelo ácido aspártico na posição 63 (12).

A mutação S65C, resultado da troca de uma serina pela cisteína na posição 65 da proteína, isoladamente não representa risco superior para a sobrecarga de ferro, no entanto, quando associada à mutação C282Y ou a condições que alterem o metabolismo do ferro, pode ter um papel importante na predisposição para hemocromatose (10).

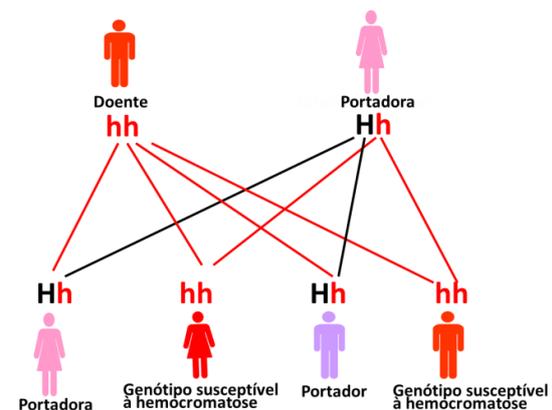
As restantes mutações catalogadas como hemocromatose não-HFE já foram discutidas anteriormente. Esta “segunda linha” de mutações que são sobretudo alvo de suspeita quando um doente jovem com clínica de hemocromatose não possui mutações HFE, podem ser: HJV, HAMP, TfR2 e FPN (12,13).

Importa reflectir sobre o modo como a doença é transmitida. Como já discutido, a hemocromatose é uma doença maioritariamente autossómica recessiva, sendo a excepção o tipo 4 e 5, autossómicas dominantes, mas cuja prevalência é muito baixa. O significado de autossómico recessivo é que para existir doença, o doente tem de possuir duas cópias mutadas do mesmo gene. É comum na hemocromatose falar-se então em 3 situações: 1 – homozigotia para uma determinada mutação (duas cópias do mesmo gene), 2 – heterozigotia para mutação (apenas uma cópia mutada), e 3 – heterozigotia composta (quando duas mutações diferentes capazes de causar doença se encontram no mesmo doente) (8).

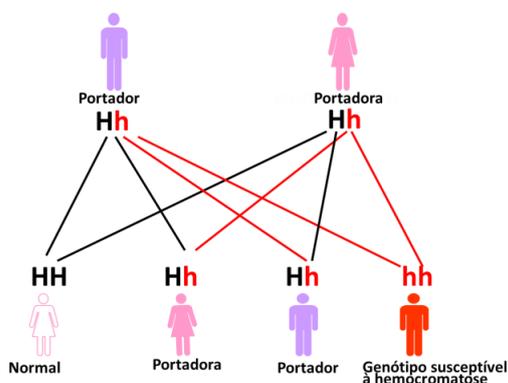
Diferentes combinações de casais com doença, portadores ou normais foram compilados e apresentados em esquema com a respectiva probabilidade de transmissão de doença (8).



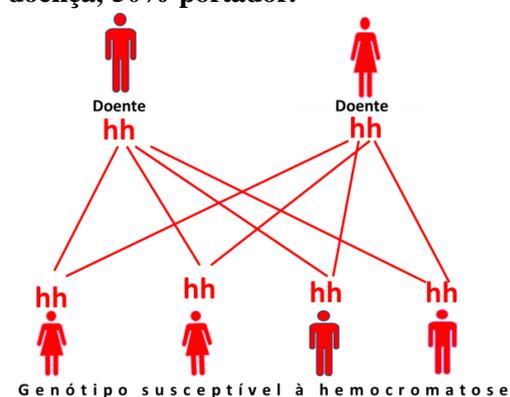
Geração seguinte: 100% portador.



Geração seguinte: 50% susceptível à doença, 50% portador.



Geração seguinte: 25% susceptível à doença, 50% portador, 25% normal.



Geração seguinte: 100% susceptível à doença.

O facto de ter um dos genótipos HFE susceptíveis à doença não implica ter a doença. Existem factores que modificam a evolução e determinam a ocorrência da mesma. Além dos genes já relatados, existem outros genes cujas mutações podem favorecer a doença de que é exemplo a mutação na β 2-microglobulina (13). Existe um interesse crescente na exploração de factores não relacionados com a genética que possam agravar ou prevenir a evolução da doença. Sabe-se, por exemplo, que a menstruação confere protecção pela perda indirecta de ferro. Alguns dos factores ambientais são apresentados em seguida (31).

Alcool

- Nos indivíduos saudáveis, o consumo de álcool diminui a expressão de hepcidina e aumenta absorção de ferro da dieta. Nas experiências em ratinhos *knockout* para o gene HFE, o consumo de álcool não foi associado a um aumento da absorção de ferro. Possivelmente isto deveu-se ao facto de à partida a produção de hepcidina já estar diminuída. Por outro lado, sabe-se que o consumo excessivo de álcool promove a evolução da doença hepática e desenvolvimento de cirrose em doentes com hemocromatose tipo 1.

NASH

- Os doentes com NASH frequentemente apresentam concentrações elevadas de ferro em circulação. Acumulação de ferro nestes doentes foi associada a distúrbios na regulação do metabolismo do ferro hepático e resistência à insulina, que mais tarde provaram vir a estar relacionados com obesidade e síndrome metabólico.

Dieta

- Atendendo que a única forma de obter ferro no Homem é absorção intestinal, é de supor que diferentes quantidades de ferro da dieta possam ter diferentes resultados na sua sobrecarga. No entanto, como apenas uma pequena quantidade é absorvida, o potencial benefício de uma dieta pobre em ferro é ainda desconhecido. Sabe-se que a vitamina C pode aumentar a sua absorção e dietas ricas em vitamina C promovem sobrecarga de ferro em doentes com hemocromatose.

Inibidores da bomba de prótons e Nifedipina

- Para que haja absorção de ferro é necessário acidez. O uso de IBPs em ratos mostrou uma diminuição da absorção intestinal de ferro. Em doentes com hemocromatose a toma de IBPs ajudou a diminuir os valores de ferritina e alargou o tempo entre flebotomias. O uso de nifedipina em ratinhos mostrou um aumento da mobilização de ferro do fígado e aumento da excreção renal do mesmo.

Infecções e Inflamação

- O stress oxidativo provocado pela infecção do vírus da hepatite C em ratinhos mostrou uma diminuição da expressão de hepcidina e promoveu a sobrecarga de ferro similar à vista na hemocromatose. A inflamação por seu turno aumenta a produção de hepcidina reduzindo assim absorção de ferro.

Idade

- Como a doença é caracterizada pela acumulação progressiva de ferro, não é de estranhar que a sobrecarga de ferro aumente com a idade, se nada for feito para modificar isso.

METABOLISMO DO FERRO E FISIOPATOLOGIA DA HEMOCROMATOSE

Sabe-se desde há muito tempo que o ferro é um elemento fundamental à vida, sendo o metal de transição mais abundante no corpo humano. Pelas suas singulares capacidades, ele surge, por exemplo, como co-factor essencial ao transporte de oxigénio, no metabolismo energético, na síntese de DNA e no controlo dos radicais livres. Se por um lado, o ferro é um elemento imprescindível à vida, por outro, ele pode ser extremamente tóxico pela sua acção catalítica na produção de radicais livres de oxigénio (ver reacções de Fenton e Haber-Weiss abaixo). Daí que a regulação do metabolismo do ferro seja muito estrita, tanto a nível celular, como sistémico. As consequências do desequilíbrio do metabolismo são desde há muito conhecidas, anemia no espectro do défice e a hemocromatose no espectro do excesso (7,32–35).

Reacção de Fenton

- $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$
- $\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{OOH}^\bullet + \text{H}^+$

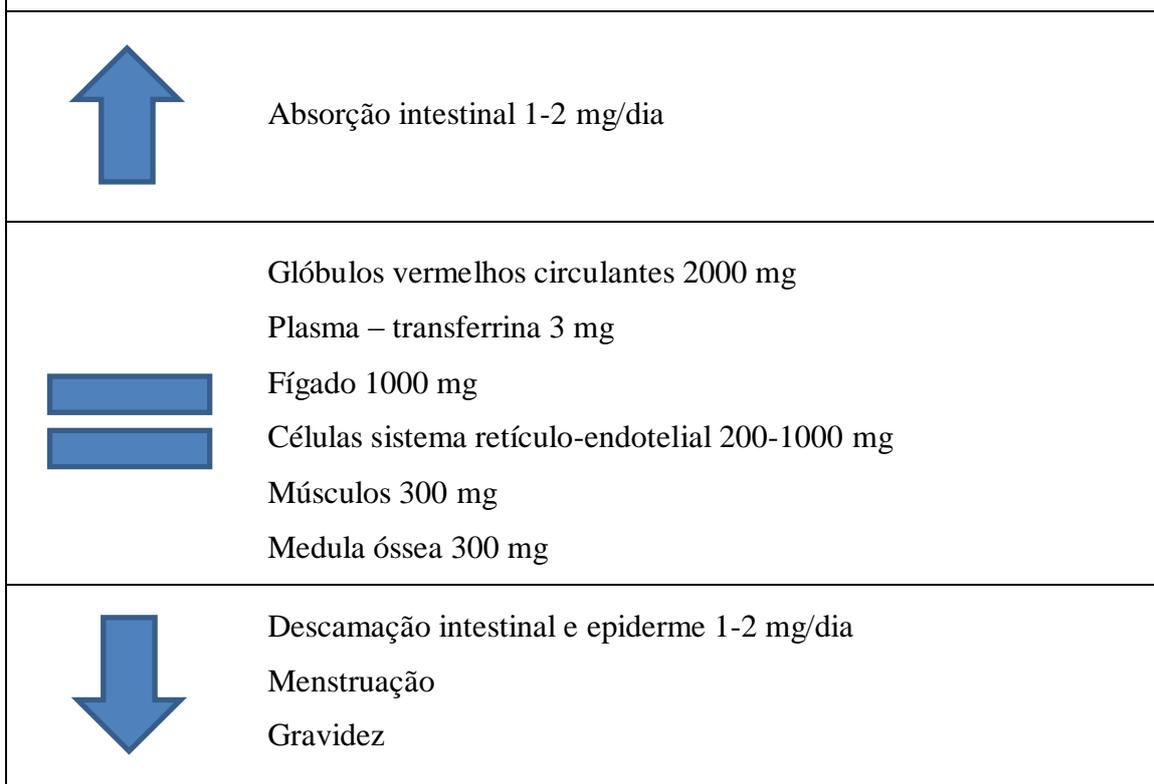
Reacção de Haber-Weiss

- $\text{Fe}^{3+} + \text{O}^{\bullet-}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$
- $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$
- $\text{O}^{\bullet-}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{O}_2$

A quantidade total de ferro num adulto oscila entre 3,5 a 4 gramas; cerca de 1,5 a 3 gramas está ligado ao heme da hemoglobina, participando na oxigenação dos tecidos e a restante parte está armazenada sob forma de ferritina ou hemossiderina nas células do sistema reticulo-endotelial, principalmente no fígado, na medula óssea e baço. Embora fisiologicamente o ser humano seja dotado dum eficaz sistema de captação de ferro, é desprovido dum sistema de eliminação, pelo que, a longo prazo, o aporte excessivo de ferro via gastrointestinal ou parenteral, levará impreterivelmente à

acumulação e por consequência à condição patológica de sobrecarga de ferro e respectivos efeitos nefastos. Talvez por esse motivo, como já referido, o metabolismo do ferro seja dos mais cuidadosos e regulados sistemas no Homem (10,34).

Esquema 1 - Homeostasia do metabolismo do ferro: equilíbrio entre absorção, perdas e meio interno (34).



O ferro usado pelo organismo provém de duas fontes: alimentação e da reciclagem dos glóbulos vermelhos senescentes. Uma dieta normal expõe o intestino a 13-18 mg de ferro diariamente, mas apenas 1-2 mg são absorvidos, tanto na forma de heme (presente na hemoglobina e mioglobina animal) ou na forma inorgânica (presente nos alimentos não animais). A grande maioria do ferro da alimentação está presente na forma férrica, sendo fornecida pelos vegetais e cereais. Um terço do ferro obtido deriva da metabolização de grupos heme contidos nas carnes vermelhas, e em menor quantidade nos ovos e laticínios. No entanto, a maioria das

necessidades diárias resulta da reciclagem de glóbulos vermelhos pelos macrófagos, ficando armazenado no seu interior sob a forma de ferritina ou exportado e transportado pela transferrina até aos locais onde vai ser usado (32,33).

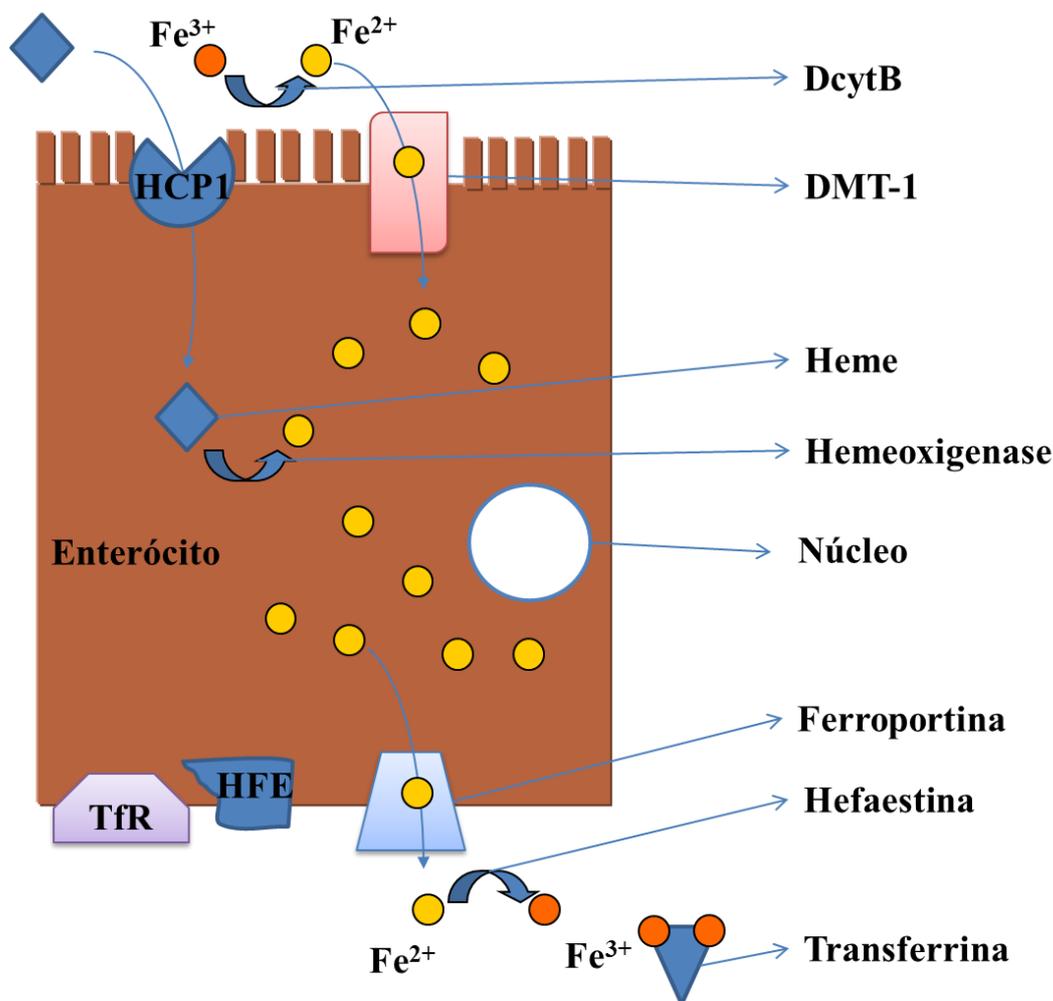


Figura 2 – Absorção intestinal de ferro. O DMT-1, transportador de metais divalente, tem capacidade para transportar ferro, manganésio, cobre, zinco e cobalto, todos em estado de oxidação II. Para que tal aconteça o ferro precisa de ser reduzido à custa da DcytB, reductase do citocromo b duodenal. O ferro também pode ser extraído do heme que é directamente absorvido pela HCP1, proteína transportadora do heme-1. No citoplasma sofre metabolização pela hemoxigenase libertando o ferro em estado ferroso. No caso de défice de ferro ou hipóxia, a HCP1 encontra-se na membrana, absorvendo o máximo heme possível, no caso de excesso de ferro, a HCP1 encontra-se no citoplasma, prevenindo a absorção de ferro. Depois de libertado, o ferro pode ser armazenado sob a forma de ferritina ou então prosseguir a sua cinética normal, saindo do enterócito através da ferroportina. Note-se que a ferroportina também se encontra mais expressa aquando da deficiência de ferro e hipoxia. No exterior da célula o ferro sofre uma oxidação pela hefaestina, uma oxidase semelhante à ceruloplasmina, sendo transportada pela transferrina até aos locais onde vai ser utilizada ou armazenada. Já a HFE, proteína da hemocromatose, interage com o TfR, receptor da transferrina, e detecta o seu grau de saturação, sinalizando para o núcleo se há maior ou menor necessidade de absorção de ferro (33,34).

A transferrina é sintetizada e secretada pelo fígado, tendo dois locais homólogos com elevada afinidade pelo Fe^{3+} . Além de transportadora de ferro, ela atenua as suas capacidades reactivas e permite que este seja libertado nas células. O corpo humano produz transferrina suficiente para transportar 12 mg de ferro, no entanto o transporte geralmente não ultrapassa os 3-4 mg, havendo assim uma saturação da transferrina cerca de 30%. Quando não há mais capacidade da transferrina em ligar ferro, este pode circular livre no plasma, sendo facilmente usado pelas células (33,34).

A transferrina possui receptores específicos nas células – TfR, receptor da transferrina – que permitem a internalização do ferro transportado por esta. Existem dois receptores: TfR1 e a TfR2. Mais à frente será melhor discutido, mas a afinidade do receptor TfR1 pela transferrina diférrica parece ser determinada pela proteína produzida pelo gene da hemocromatose – HFE – também presente na membrana dos eritroblastos. O complexo transferrina-TfR1 é internalizado da membrana e segue para o endossoma, onde uma bomba de prótons ATP-dependente reduz o pH, facilitando a libertação do ferro da transferrina. O restante complexo regressa à membrana, libertando a transferrina. O ferro é depois exportado do endossoma pela DMT-1 após redução pela Steap 3, estando pronto a ser usado (33,34).

Sabe-se que a expressão do receptor da transferrina depende do estado do ferro intracelular, mediado pelos IRE, elementos de resposta ao ferro, e pelas IRP, proteínas reguladoras do ferro; a privação de ferro favorece a formação do complexo IRE-IRP que aumenta a síntese do TfR (36).

O outro receptor, TfR2, tem cerca de 66% de semelhança ao primeiro, com expressão predominante no fígado (e em algumas células neoplásicas), mas com uma afinidade para a transferrina cerca de 25 vezes menor que a TfR1 (7,37).

Como já referido, o ferro fica armazenado nas células sob a forma de ferritina e hemossiderina. A ferritina não é mais que um aglomerado de subunidades com um núcleo capaz de “guardar” átomos de ferro; poderá ser mais rica em cadeias pesadas ou leves. As cadeias leves predominam no fígado e baço, ao passo que as pesadas predominam no coração e eritrócitos. A hemossiderina corresponde à forma degradada da ferritina em que as subunidades foram parcialmente desintegradas, permitindo que o ferro do núcleo possa formar agregados (37).

A homeostasia do ferro é feita à custa de dois mecanismos, um celular e um sistémico. O celular baseia-se na quantidade de ferro que a célula tem disponível, o sistémico é feito à custa da hepcidina (7).

A nível celular, as proteínas reguladoras do ferro – IRP1 e IRP2 – controlam a expressão pós-transcricional dos genes moduladores da captação e armazenamento do ferro. Como já referido, quando a quantidade de ferro intracelular é baixa, estas proteínas vão ligar-se aos elementos de resposta ao ferro – IRE – que nada mais são do que regiões não codificadoras altamente conservadas do mRNA. Podem estar localizadas nas regiões 3’ ou 5’. Quando os IRE estão na região 3’, a ligação do IRP nessa zona protege o mRNA da degradação e existe síntese proteica. Se a ligação do IRP for na região 5’ a tradução do mRNA estará inibida e conseqüentemente a produção proteica também. Em condições de excesso de ferro intracelular, as IRP serão inactivas: a IRP1 tem capacidade de se ligar ao ferro, em situações de excesso de ferro, liga-se a este e perde capacidade de se ligar aos IRE, já a IRP2 é inactivada por um mecanismo dependente de ferro, pelo que em condições de sobrecarga de ferro, também não terá capacidade de se ligar aos IRE. Por outro lado, se o IRP não se ligar à região 3’ haverá degradação do mRNA, ao passo que se não se ligar à região 5’, haverá síntese proteica. O transportador de metais divalente e a ferroportina apresentam também estruturas

semelhantes a IRE, embora o processo nesses transportadores ainda não seja bem conhecido (33,34).

A nível sistémico, o ferro é apenas eliminado pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e da epiderme, menstruação ou gravidez. Atendendo a isto, tem de haver uma regulação apertada e uma eficaz comunicação entre os diferentes locais de absorção, armazenamento e utilização. Essa comunicação é feita pela hepcidina. A hepcidina é um péptido antimicrobiano encontrado tanto nos vertebrados inferiores como nos superiores. Das suas capacidades fazem parte a lise das membranas de microrganismos e restrição na disponibilidade de ferro ao desenvolvimento dos mesmos. Nos vertebrados superiores, a sua capacidade está mais relacionada com a última função – regulação do metabolismo do ferro (7,33).

A descoberta da hepcidina como regulador central da homeostasia do ferro redundou da conjunção de vários estudos animais. Sumariamente, reparou-se que níveis elevados de ferro conduziam à libertação de hepcidina; ratinhos transgénicos sem hepcidina apresentavam um fenótipo semelhante ao da hemocromatose, ao passo que ratinhos com sobre-expressão de hepcidina apresentavam anemia. Ficou estabelecido desta forma que a hepcidina era a hormona fundamental reguladora dos níveis sistémicos de ferro (7,34).

A hepcidina é uma hormona sintetizada principalmente no fígado, na forma de pré-pro-hormona com 84 aminoácidos, sendo processada por acção da furina para a sua forma activa de 25 aminoácidos, circulante no plasma e excretada na urina. No plasma e urina são também encontrados fragmentos de hepcidina de 20 e 22 aminoácidos, no entanto não possuem actividade biológica. A hepcidina pode também ser sintetizada por outras células, como neutrófilos, monócitos, linfócitos, adipócitos, células β pancreáticas e células renais. O papel desta síntese extra-hepática ainda é alvo de

estudo, no entanto suspeita-se que desempenhe uma acção na regulação do ferro localmente, de forma autócrina e parácrina (7,33,34).

A produção da hepcidina é regulada essencialmente por 4 tipos de sinais que se apresentam no diagrama abaixo (7,33,34).

Sinais de aumento de actividade eritropoiética (anemia e hipóxia)

- A síntese de hepcidina é inibida em todas as situações de estímulo da actividade eritropoiética, cujo objectivo é garantir a mobilização de ferro para a medula óssea.
- na hipóxia ou deficiência de ferro são activados os factores induzidos pela hipóxia (HIFs) e todos os genes que respondem a este, de que é exemplo o gene da eritropoietina (EPO).
- Também as ROS formadas em condições de hipóxia foram propostas como mecanismo possível para activar a produção de hepcidina através da alteração das vias STAT-3.

Sinais de resposta à concentração de ferro circulante

- Em situações de sobrecarga de ferro, a hepcidina é induzida fisiologicamente de forma a diminuir os níveis de ferro e proteger o organismo da toxicidade do ferro. Esta indução depende de outras moléculas sensores, muitas delas envolvidas na patogénese da hemocromatose.
- A HFE interage com os receptores da transferrina, 1 e 2, sendo o 2 mais expresso no fígado. Acredita-se que o complexo HFE-TfR2 se forma em situações de elevada saturação de transferrina e seja um indutor da expressão da hepcidina via MAPK/ERK.
- A HJV é co-receptor de BMP, cuja função é activar a transcrição da hepcidina através da via das SMADs. Várias BMPs são capazes de induzir a expressão da hepcidina, no entanto sabe-se que a BMP6 é o mediador fundamental da expressão de hepcidina no fígado. Sabe-se igualmente que a HFE interage com a via de sinalização da BMP6.
- A TMPRSS6, matriptase-2, é uma protease capaz de clivar a HJV, sendo assim um inibidor da hepcidina.

Sinais de resposta inflamatória

- Talvez pelas propriedades anti-microbianas, a hepcidina é produzida em situações de inflamação, sendo inclusive responsável pelo quadro de anemia da doença crónica. O processo é mediado por várias citocinas inflamatórias, sendo que actualmente se sabe do papel fundamental da IL-6 e seu envolvimento na via JAK/STAT3.

Sinais de stress retículo-endoplasmático

- O stress no RE acontece quando as células são expostas a tóxicos. Nessas situações e de forma a garantir a qualidade do material proteico acontece *unfolded protein response* (UPR) que se acredita também seja capaz de modular a produção de hepcidina nos hepatócitos.

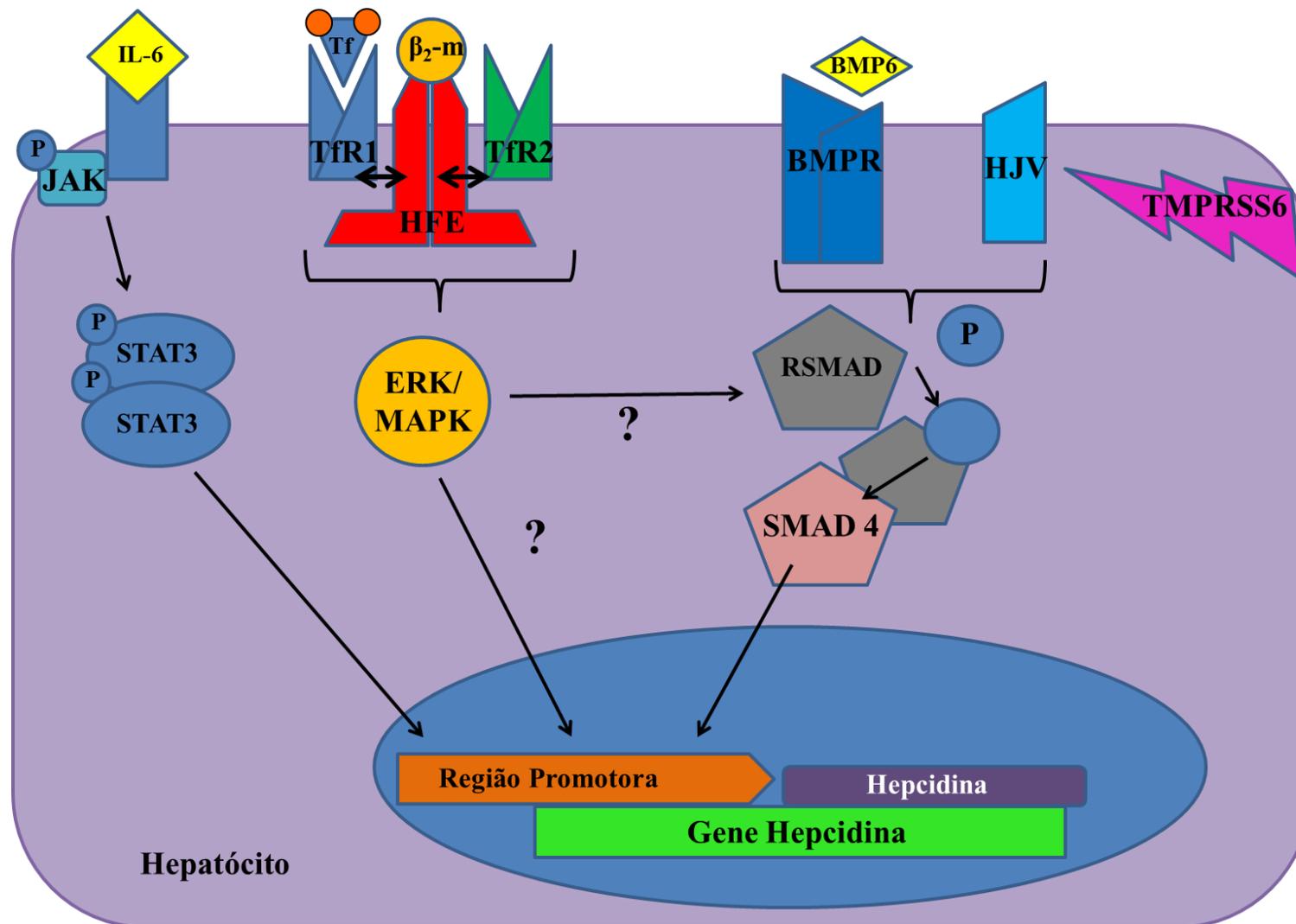


FIGURA 3 – Mecanismos moleculares e vias envolvidas na regulação da expressão da hepcidina.

A nível molecular, foi sugerido que a HFE age como um duplo interruptor entre os dois sensores de concentração da transferrina diférrica – TfR1 e TfR2 – situados na superfície dos hepatócitos. Este modelo baseia-se no princípio de que a HFE tem capacidade de se ligar à extensamente expressa nos tecidos TfR1, no mesmo local onde a transferrina diférrica se liga, havendo portanto uma competição entre a transferrina diférrica e a HFE pela ligação à TfR1. Já a TfR2 tem capacidade para ligar simultaneamente a HFE e a transferrina diférrica. De facto, ratinhos modificados geneticamente com TfR1 com capacidade aumentada para se ligar à HFE, mostraram ter uma expressão de hepcidina baixa, semelhante à dos ratinhos modificados para não terem HFE, sugerindo que a ligação da HFE ao TfR1 previne a sua participação na activação da hepcidina. Já os ratinhos modificados para não acontecer a ligação HFE-TfR1, mostram níveis elevados de hepcidina e consequentemente deficiência de ferro. A activação máxima da hepcidina pela transferrina diférrica necessita tanto da HFE como do TfR2. Este modelo sugere que na presença de altas concentrações de transferrina diférrica, esta ganhe na competição com a HFE e favoreça a ligação do último ao TfR2. Esta ligação é posteriormente reforçada pela ligação da transferrina diférrica também ao TfR2. O complexo formado da união HFE-TfR2-Transferrina diférrica activa a transcrição do gene da hepcidina. Embora HFE e o TfR2 sejam evidentes na contribuição para activação da hepcidina, a via das BMPs é um passo crucial. A via das BMPs integra sinais não só do complexo transferrina diférrica + TfR1/2, mas também das reservas de ferro do hepatócito (34). A expressão da hepcidina também requer integridade de outras moléculas como a β 2-microglobulina, que interage com a HFE na superfície celular, e que na sua ausência não existe o funcionamento do complexo de forma totalmente eficaz, favorecendo o aparecimento da hemocromatose (37).

A transcrição da hepcidina fica assim dependente da via BMP-SMAD, cuja BMP6 parece ser fundamental ao processo, já que além de estar intimamente relacionada com o metabolismo do ferro é positivamente regulada por este. Certo é que os mecanismos pelos quais a expressão de mRNA da BMP6 é aumentada na sobrecarga de ferro e reprimida aquando do défice de ferro são desconhecidos, mas sabe-se que ratinhos *knockout* para a BMP6 mostram défices de hepcidina e sobrecarga de ferro. No fígado, a BMP6 é maioritariamente expressa em células não parenquimatosas, como as células do epitélio endotelial e as células de *Kupffer*. A BMP6 tem um co-receptor – a HJV – que adapta os receptores das BMP para a regulação do ferro. Depois da BMP6 se ligar ao BMPR, o complexo activa a fosforilação das proteínas SMAD1, 5 e 8 que por sua vez se ligam à SMAD4 e se translocam para o núcleo, activando genes específicos, incluindo o da hepcidina. No entanto, a HJV também tem capacidade para ser co-receptor para a BMP2 e a BMP4. A mutação da HJV provoca sobrecarga de ferro precoce por inactivação do gene da hepcidina (22,34,36).

Na inflamação a hepcidina fica activa por intermédio de diferentes citocinas, entre as quais se dá destaque à IL-6, através da activação da via JAK2/STAT3. A integridade da via das BMP é essencial para a completa resposta da hepcidina na inflamação (36).

Como expectável, mutações em diferentes genes que codificam proteínas críticas para a regulação da produção de hepcidina ou cinética do ferro podem condicionar fenótipos de sobrecarga de ferro. Isto está sumariamente descrito na tabela da página seguinte (34,36).

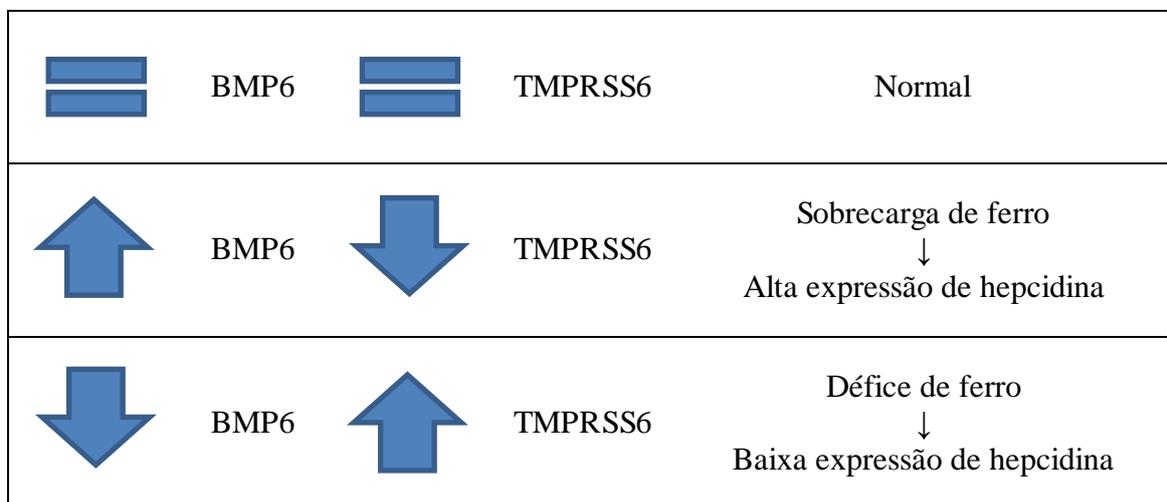
A nível experimental	↑ hepcidina = ↓ ferro
	↓ hepcidina = ↑ ferro

Tipo de Hemocromatose	Gene envolvido	Fenótipo	Mecanismo	Terapêutica actual	Tratamento potencial
Tipo 1	<i>HFE</i>	Clássico	Reduzida expressão de hepcidina	Flebotomia	Agonistas da hepcidina
Tipo 2A	<i>HJV</i>	Juvenil	Falta co-receptor da BMP6	Flebotomia	Agonistas da hepcidina
Tipo 2B	<i>HAMP</i>	Juvenil	Falta de hepcidina	Flebotomia	Agonistas da hepcidina
Tipo 3	<i>TfR2</i>	Início precoce	Reduzida expressão de hepcidina	Flebotomia	Agonistas da hepcidina
Tipo 4A	<i>FPN</i>	Macrófagos	Diminuição da exportação do ferro	Flebotomia	--
Tipo 4B	<i>FPN</i>	Clássico	Resistência à hepcidina	Flebotomia	--

Como já referido, em situações de hipóxia, anemia ou eritropoiese aumentada, a expressão de hepcidina está suprimida. A matriptase-2, codificada pela *TMPRSS6*, é uma protease transmembranar capaz de interagir e clivar a HJV, inactivando desta forma a sinalização da via BMP, causando diminuição da hepcidina. É desconhecido se a *TMPRSS6* cliva outros substratos, mas na deficiência de ferro, a função desta é essencial para suprimir a hepcidina e permitir a absorção de ferro. Sabe-se que, *in vitro*, a *TMPRSS6* tem expressão aumentada pela hipoxia e/ou défice de ferro e vê a sua acção inibida pelo HAI-2 (Inibidor 2 do activador do factor de crescimento

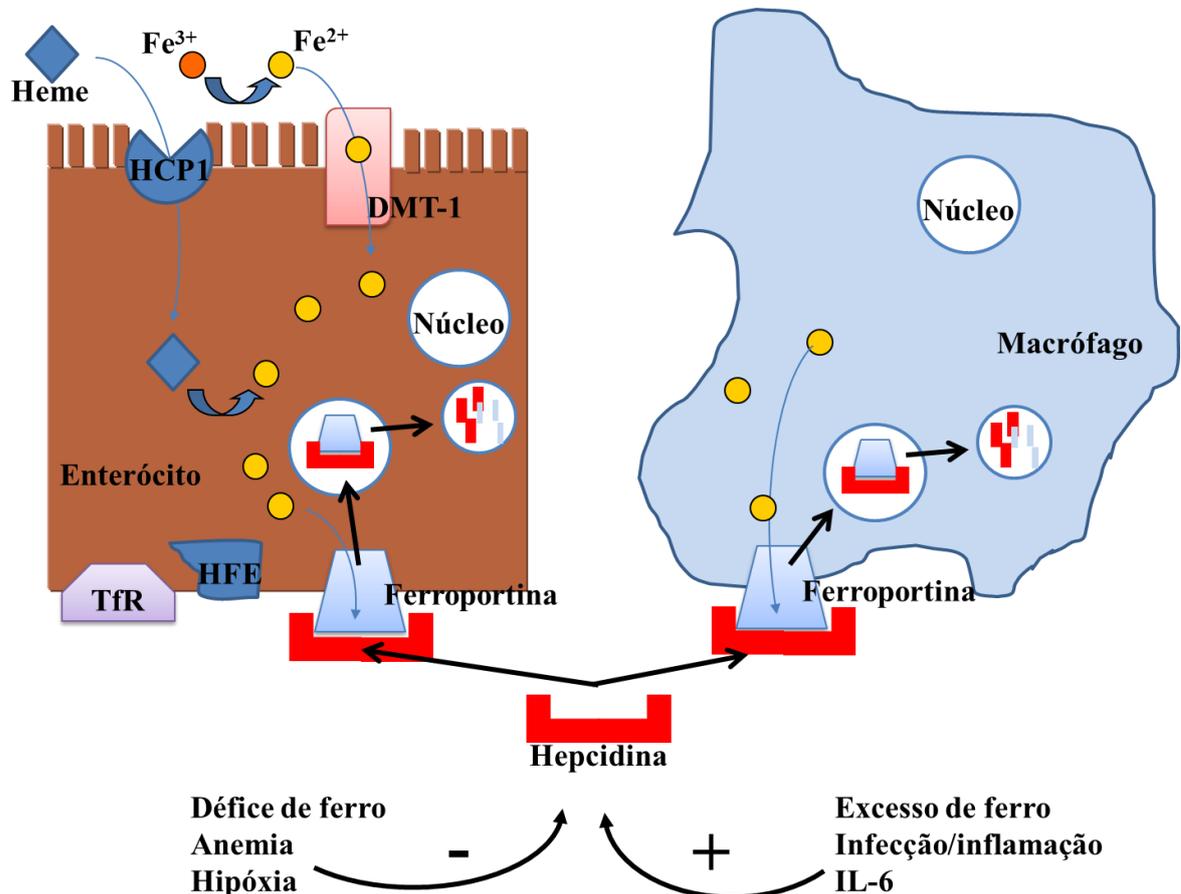
hepatocitário – inibidor homólogo da matriptase-1). *In vivo*, a regulação ainda é desconhecida (36).

Tudo indica que a regulação do metabolismo do ferro resulte dum equilíbrio entre os factores promotores da expressão de hepcidina (via BMP) e dos factores inibidores (TMPRSS6). Um dado interessante é o facto da regulação aumentada da hepcidina devido a sobrecarga de ferro não necessitar da BMP6; um mecanismo alternativo proposto que cause o aumento rápido de hepcidina quando BMP6 está baixa é o bloqueio da actividade de TMPRSS6 (36).



O papel fisiológico da hepcidina como regulador sistémico da homeostasia do ferro é entendido como a capacidade de orquestrar o influxo de ferro para o plasma a partir dos diversos tecidos, mas principalmente, dos enterócitos que absorvem ferro da dieta, dos macrófagos que reciclam o ferro dos GV senescentes e dos hepatócitos que são os reservatórios *major* de ferro no corpo. A nível molecular nesses locais, a hepcidina interage com o seu receptor biológico – a ferroportina – uma molécula especializada no efluxo de ferro nas células. Aquando da ligação com a hepcidina, o complexo hepcidina-ferroportina é internalizado e degradado, bloqueando-se desta forma a saída do ferro para o plasma. O ferro fica assim retido nas células anteriormente

referidas reduzindo a quantidade de ferro disponível para outros processos metabólicos, nomeadamente a produção de GV. Mutações na ferroportina estão na origem da hemocromatose tipo 4, um tipo peculiar de hemocromatose, de certo modo distinta dos restantes tipos (7,33).



Fundamentalmente a descoberta da hepcidina e dos seus mecanismos reguladores, veio trazer luz a muitas patologias, de que é exemplo a hemocromatose, percebendo-se o porquê de mutações dos genes *HFE*, *HJV*, *HAMP* e *TfR2* terem um mecanismo patogénico comum – produção inapropriada ou ausência de produção de hepcidina em resposta à sobrecarga de ferro. Em termos clínicos, a hepcidina poderá ter interesse para diagnóstico e classificação de patologias, contudo é provável que esta descoberta tenha aberto a porta a um possível alvo terapêutico (7).

Em suma, o metabolismo do ferro é regulado por um equilíbrio entre absorção e perdas, mantendo sempre um nível sistémico de ferro. Nas pessoas com hemocromatose, este equilíbrio é perdido a nível sistémico, sendo marcado pela diminuição da hepcidina, provocando o aumento da absorção diária de ferro. Esta absorção, maior que as necessidades, conduz à acumulação progressiva do ferro nos tecidos a uma velocidade dependente das mutações presentes, bem como de outros factores que certamente irão ser descobertos nos próximos anos.

FENÓTIPO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As pessoas com hemocromatose habitualmente são assintomáticas, principalmente nos estádios iniciais. Quando os sintomas estão presentes geralmente são vagos e inespecíficos. Actualmente a apresentação clássica de diabetes bronzeada e cirrose é rara. Além disso, os sintomas podem variar substancialmente entre indivíduos com hemocromatose e entre diferentes tipos de hemocromatose (11,38).

O quadro típico da hemocromatose é variável, insidioso e dependente da acumulação de ferro, que acontece de forma lenta e progressiva ao longo de muitas décadas. A maioria dos doentes raramente apresenta sintomatologia evidente antes dos 30 anos, tornando-se sintomáticos entre a 3ª e a 5ª décadas de vida. As mulheres pela menstruação, gravidez ou amamentação perdem ferro, pelo que tendem a manifestar sintomas 5 a 10 anos mais tarde que os homens, fazendo com que os sintomas apareçam tipicamente depois da menopausa, histerectomia ou uso contínuo de contraceptivos orais. Com o advento do teste genético a idade de diagnóstico ficou bastante semelhante entre homens e mulheres, contudo as mulheres têm manifestações de doença menos graves (10,38).

Os sintomas mais precocemente descritos englobam fadiga (70-80%), fraqueza, letargia, artralgia (40-50%), dores abdominais (20-60%), pigmentação cutânea (30-80%) e perda de peso (10-50%). Já a sobrecarga maciça pode causar artrite, fadiga severa, dor abdominal crónica, elevação das enzimas hepáticas, cirrose hepática, neoplasia hepática primária (risco de carcinoma hepatocelular 20 vezes superior ao da população normal e mais frequente se fígado cirrótico), diabetes *mellitus*, hipogonadismo hipogonadotrófico, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e alguns tipos de infecções bacterianas. Outros sintomas são compilados e apresentados na tabela da página seguinte. Importante ressaltar que os dados recolhidos no exame físico

podem envolver múltiplos órgãos e sistemas. Note-se que muitos desses dados poderão indicar outras doenças que não a hemocromatose; dado este potencial, é necessário fazer uma análise da cinética de ferro para excluir a disfunção orgânica devida à sobrecarga de ferro (10,11,38).

Tabela 3 – Sintomas e manifestações clínicas possíveis dos doentes com hemocromatose (20,38)

Amenorreia	Fraqueza
Anormalidades ECG – arritmias	Hepatomegália
Anormalidades hepáticas laboratoriais	Hipogonadismo
Apatia	Hipotiroidismo
Artralgias	Insuficiência Cardíaca
Ascite	Letargia
Carcinoma hepatocelular	Manifestações cutâneas de doença
Cirrose	hepática crónica – aranhas vasculares,
Diabetes <i>mellitus</i>	eritema palmar
Disfunção sexual – perda líbido	Miocardiopatia
Dor abdominal	Osteoporose
Edema articular – especialmente na	Perda de peso
segunda e terceira metocarpofalangica	Pigmentação da pele aumentada
Esplenomegália	Varizes esofágicas
Fadiga	

Organizando e sistematizando os mais prevalentes (19,39–41):

Órgão ou sistema afectado	Sinal ou sintoma	Exame físico
Geral	Fraqueza, fadiga, letargia, perda de peso, apatia, distúrbio do sono	
Fígado	Dor abdominal	Hepatomegália, esplenomegália, aranhas vasculares, eritema palmar, ginecomastia
Coração	Insuficiência cardíaca, arritmia	Cardiomegália, pressão venosa jugular elevada
Pâncreas	Hiperglicémia a diabetes <i>mellitus</i>	
Endócrino	Hipogonadismo, hipotireoidismo, perda da libido, amenorreia, infertilidade	Atrofia testicular
Articulações	Artralgias	Atrite 2° e 3° metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, edema articular, condrocalcinose

A fim de uniformizar a classificação e estadios clínicos da doença, um grupo francês liderado pelo professor *Pierre Brissot* propôs a divisão em 5 estadios de acordo com dados clínicos e laboratoriais, pecando apenas por não incluir outros genótipos da doença (10):

Fase	Estadio	Alterações	% Estimada de doentes
Pré clínica	0	Genótipo C282Y/C282Y	15%
	1	Genótipo C282Y/C282Y + ST > 45%	
	2	Genótipo C282Y/C282Y + ST > 45% + FS ≥ 300 ng/ml (♂) ou ≥ 200 ng/ml (♀)	50%
Clínica	3	Estadio 2 + manifestações clínicas: astenia, fadiga, impotência	25%
	4	Estadio 3 + complicações clínicas graves: cirrose hepática, miocardiopatia, diabetes <i>mellitus</i>	10%

REPERCUSSÕES ENDOCRINOLÓGICAS DA HEMOCROMATOSE

Como já apresentado anteriormente, uma parte importante da hemocromatose são as suas consequências a nível endocrinológico. São de tal forma frequentes e importantes na qualidade de vida dos doentes que não foram esquecidas nos questionários do *HEIRS* (24). Embora desde muito cedo se tenha consigo associar endocrinopatias à hemocromatose, a objectivação e investigação desenvolveu-se sobretudo na última metade do século passado. Um desses estudos mostrou alterações endocrinológicas a nível clínico e analítico, nomeadamente diabetes *mellitus*, disfunção sexual, perda da libido, hipotiroidismo e alterações a nível da hormona de crescimento, concluindo que este distúrbio, a nível do eixo hipófise-órgãos alvo, podia ser afectado em qualquer uma das localizações e que o hipogonadismo estava presente em quase todos os doentes estudados (42). Um caso relatado de sobrecarga de ferro secundária a múltiplas transfusões sugeriu que os distúrbios endócrinos poderiam também estar a ser causados por alterações no hipotálamo (43).

Hoje sabe-se que as endocrinopatias mais comuns que resultam da hemocromatose são a diabetes *mellitus* e o hipogonadismo hipogonadotrófico (44,45). Elas dependem da gravidade e duração da sobrecarga de ferro. Os depósitos de ferro que são encontrados nas células β nos ilhéus de Langerhans e nas células basófilas da hipófise desempenham um importante papel nos defeitos de secreção hormonal (45). Graças à generalização da exploração do metabolismo do ferro e despiste genético, assim como tratamentos mais activos e precoces, a prevalência destas complicações foi modificada, assumindo-se actualmente que estas complicações endócrinas são representativas de estadios mais avançados da doença. A DM surge como a mais prevalente (44-48). Mas engane-se quem pensa que a hemocromatose e as suas complicações são quase nulas nos dias que correm. Há muitos relatos ainda hoje da

doença e das suas complicações (49,50). Outras consequências endocrinológicas como hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal são raras e actualmente surgem mais associadas à sobrecarga de ferro pós-transfusional (48,51–53).

DIABETES MELLITUS

De acordo com o grupo de trabalho da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), o termo diabetes *mellitus* descreve um distúrbio metabólico de etiologia múltipla, caracterizado por uma hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou acção da insulina, ou de ambas (54). Tanto a SPD, como a Associação Americana da Diabetes afirmam que qualquer processo que provoque danos no pâncreas de forma difusa pode conduzir à diabetes. A hemocromatose insere-se nesse grupo, pois se os depósitos de ferro forem suficientemente extensos podem danificar as células β e diminuir a secreção de insulina. Não é de admirar que seja classificada etiologicamente por ambas as sociedades como “doença do pâncreas exócrino” no grupo “outro tipo específico de diabetes” (54,55).

Embora os mecanismos pelos quais a sobrecarga de ferro na hemocromatose conduza à DM permaneçam controversos e a necessitar de mais investigações, os estudos mais recentes têm ajudado a melhorar os dados científicos neste campo. Considera-se à luz dos conhecimentos actuais que a patogénese da DM na hemocromatose se deve à alteração da secreção e acção da insulina e de outros factores, como o stress oxidativo (56).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DM NA HEMOCROMATOSE

Existe controvérsia quanto à prevalência da DM na hemocromatose. Como seria expectável pela descrição clássica da doença, antes do advento dos testes genéticos havia um claro viés de selecção para os indivíduos com “diabetes bronzeada”, no entanto, mesmo após a descoberta do gene *HFE* e generalização do uso do teste na prática clínica, os resultados não têm sido consensuais (56,57).

O melhor estudo epidemiológico até agora realizado, sustenta a ideia de que houve uma redução da prevalência da DM na hemocromatose devido ao diagnóstico precoce da doença. Neste estudo, realizado antes e depois da descoberta do teste genético, verificou-se que a melhoria na acuidade diagnóstica e tratamento precoce resultou numa diminuição das complicações associadas à hemocromatose, nomeadamente a DM. Deu ainda ênfase ao facto da ocorrência da diabetes surgir como factor limitador da normal esperança média de vida, coisa que foi recuperada com o tratamento precoce. Apesar de tudo, neste estudo foi encontrada uma prevalência da DM em doentes com hemocromatose relativamente alta, cifrando-se em 21,9%, reforçando a ideia de diagnosticar e tratar precocemente para evitar complicações. Outro dado recolhido evidenciou que alguns doentes desenvolveram DM mesmo depois de fazerem flebotomias, mostrando que este tratamento em exclusivo pode não ser suficiente para prevenir a evolução de determinadas complicações e haverá outros factores determinantes dignos de serem estudados. Por fim, ficou também bem claro que a presença de cirrose, diabetes ou hipogonadismo era bem mais provável de acontecer antes do advento do teste genético, pois actualmente os doentes são diagnosticados não pela clínica, mas sim pela história familiar ou acidentalmente quando são encontrados resultados alterados nos estudos efectuados da cinética do ferro. As complicações micro e macrovasculares encontradas no estudo eram sobreponíveis em apresentação e frequência à das populações diabéticas gerais (57).

Foram feitos diversos estudos epidemiológicos para perceber a prevalência de DM em pessoas com mutações *HFE* e a prevalência das mutações *HFE* em pessoas com DM. Em alguns deles não se observava aumento da prevalência da DM em pessoas com mutações *HFE*, quando comparado com populações sem mutação. Noutros verifica-se o inverso. Facto é que a exclusão de pessoas com diagnóstico de hemocromatose e a

inclusão de indivíduos oriundos de descendência europeia poderia alterar os resultados e pode ter criado enviesamento (56,58).

Um estudo que comparou a prevalência de mutações *HFE* em doentes diabéticos tipo 1 e 2, mostrou que 21,9% dos doentes com diabetes tipo 2 tinham pelo menos uma cópia mutada C282Y quando comparado com os 11,7% dos diabéticos tipo 1. Os investigadores concluíram que os doentes com diabetes tipo 2 tinham 2,1 vezes mais chances de ter uma cópia mutada do gene *HFE*, sugerindo mesmo que a mutação C282Y é um potencial marcador genético da DM 2, podendo estar associado a mais de 20% dos casos de DM 2 (59). Outro estudo, voltou a verificar a frequência elevada de mutações C282Y em doentes diabéticos tipo 2 em comparação com a população geral (60).

Por outro lado, um estudo de 170 caucasianos do mediterrâneo com diabetes tipo 2 contra um grupo controlo fixado pela idade de 108 pessoas, mostrou que a frequência de alelos C282Y era semelhante entre os dois grupos; contudo a mutação H63D foi significativamente mais alta nos DM2 do que no controlo. Já os valores de ferritina eram mais altos nos doentes com mutação *HFE* e 45% dos portadores da mutação H63D tinham valores de ferritina superiores ao normal (61). Dados semelhantes foram encontrados numa meta-análise de artigos desde 1997 até 2011, em que apesar de não haver associação entre a mutação C282Y e a DM2, aos portadores da mutação H63D era associado um risco moderadamente aumentado para diabetes. Esta meta-análise pode não ser muito conclusiva porque o tamanho das amostras em análise nunca era superior a 1000 doentes e 1000 controlos e o facto de não ter havido grande frequência de mutações, pode ter diminuído a potência da análise (62). Da mesma forma, o desenvolvimento da diabetes é relacionado com a idade, por isso a inclusão de jovens adultos sem diabetes irá produzir uma menor prevalência, embora esses mesmos

indivíduos possam estar em risco de desenvolver diabetes mais tarde. O diagnóstico precoce da hemocromatose também pode contribuir para a diminuição da prevalência da diabetes que é mais comum em indivíduos com mais de 45 anos de idade (56). Um outro estudo na mesma linha efectuado apenas em homens, não evidenciou uma maior frequência de mutações *HFE* nos doentes com DM2. Por outro lado, também não detectou em todos genótipos da hemocromatose (C282Y/C282Y e C282Y/H63D), manifestações claras da expressão da doença, sugerindo uma penetrância baixa. Nos doentes que tinham manifestações clínicas ou bioquímicas de doença, os valores de ferro, ferritina e saturação de transferrina eram elevados. Atendendo ao facto de que o tratamento da hemocromatose pode retardar a progressão da diabetes, os autores sugeriram suspeição elevada em todos os doentes com diagnóstico de diabetes tipo 2 e teste genético em familiares directos de um doente afectado (63).

Elevações ainda que moderadas dos níveis de ferro estão associadas ao desenvolvimento da diabetes.

Outros estudos voltaram a mostrar um aumento dos valores de ferro, ferritina e saturação de transferrina, mas sem aumento da frequência dos alelos mutados da hemocromatose. Os autores sugeriram que se as mutações *HFE* estão envolvidas na patogénese da diabetes tipo 2, pode não ser um fenómeno frequente (64,65). Um outro estudo negou a relação entre as mutações *HFE* e a diabetes, no entanto o valor dele é questionável, uma vez que foi feito na Irlanda, um dos países onde a frequência de mutações é mais elevada, o que naturalmente faz com que o grupo controlo também tenha muitas mutações, sem necessariamente ter doença (23). Apesar de tudo, uma associação entre os níveis de ferritina e diabetes foi registada consensualmente em muitos estudos, havendo mesmo evidências de que, elevações dos níveis de ferro no corpo, ainda que moderadas (menores do que as vistas para a hemocromatose), estão associadas ao risco de desenvolver diabetes (56,58).

Na realidade, alguns estudos realizados pela *National Health and Nutrition Education Survey* (NHANES) sobre ferritina elevada em pessoas recentemente diagnosticadas com diabetes, apresentou um risco relativo para o ferro como causa da diabetes muito próximo dos valores que a obesidade representa como causa para a mesma patologia. Partindo do mesmo princípio, um pouco por todo o globo foram feitos estudos sobre a relação entre o ferro e o risco para diabetes ou para resistência à insulina, nas mesmas e noutras condições, nomeadamente diabetes gestacional. A relação entre a ferritina e o risco de desenvolver diabetes, em ambos os sexos e tipo de diabetes (gestacional e tipo 2) é expressa na figura 4 (66).

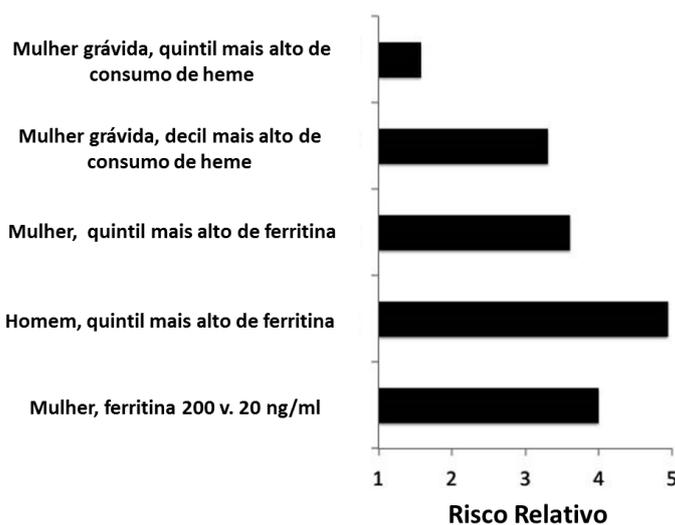


Figura 4 – Adaptado de Simcox JA, McClain DA. Iron and Diabetes Risk. Cell Metab. 2013.

Risco relativo de diabetes em função da ferritina ou do ferro da dieta, em quatro estudos (de cima para baixo: Bowers et al., 2011; Qui et al., 2011; Ford and Cogswell, 1999; Jiang et al., 2004).

A diabetes tipo 2 é uma doença marcada pela inflamação crónica e sabe-se que a ferritina aumenta com a inflamação. A questão que se coloca é se diabetes causa aumento da ferritina ou se o aumento da ferritina causa diabetes. Os melhores dados indicam que seja a diabetes a causar elevação da ferritina. Convém ressaltar neste ponto que a diabetes tipo 2 é fisiopatologicamente diferente da diabetes da hemocromatose, sendo evidente que o ferro é causa da diabetes, pois quando se reduz a quantidade de ferro a diabetes tende a reverter (66).

Um dos maiores estudos epidemiológicos realizados, seguiu na Dinamarca, 9174 indivíduos ao longo de 25 anos, a fim de perceber a velocidade a que acumulação de ferro se dava numa população geral (presença ou não de mutações *HFE*). A saturação de transferrina estava aumentada nos homozigóticos C282Y ou H63D, nos homozigóticos compostos C282Y/H63D e nos heterozigóticos C282Y, quando comparado com pessoas sem mutações. Ao longo desses 25 anos, a saturação de transferrina, nos homozigóticos C282Y, passou de 50 para 70%, dos 25 aos 85 anos em mulheres e de 70 para 80%, dos 35 aos 80 anos em homens. Estes dados são compatíveis com a ideia de que muitos homozigóticos C282Y vão desenvolver sobrecarga de ferro na idade adulta. No entanto, neste estudo poucos doentes sofreram de hemocromatose, apresentando apenas sinais e sintomas subclínicos. Importante ressaltar que aos 64 anos, a penetrância de doença foi estimada entre 0-5%. Apesar dos resultados não terem sido muito conclusivos, os investigadores sugeriram ainda assim pesquisa de manifestações da doença a cada 10 a 20 anos (67).

McClain et al. num estudo bem desenhado para DM na hemocromatose, avaliaram a tolerância à glicose oral e capacidade de secreção e sensibilidade à insulina. Começaram por relatar que a prevalência da diabetes e da intolerância à glicose oral na hemocromatose era alta e que naquele estudo seria 23% e 30% respectivamente, contra 0% e 14% em pessoas do grupo controlo. Por outro lado, se a análise da glicose fosse feita no sangue em jejum, os valores de prevalência da diabetes subiam para 26%. Tanto os doentes, como o grupo controlo, tiveram respostas sobreponíveis no que diz respeito à secreção aguda de insulina e sensibilidade à mesma, no entanto, na realidade os doentes com hemocromatose e intolerância à glicose oral tinham uma diminuição de 68% na secreção aguda de insulina em resposta à glicose e tinham um aumento na sensibilidade à insulina na ordem dos 62%. Reforçaram ainda a ideia de que se a

prevalência da hemocromatose na raça branca é 0,5% e que 20% desses doentes têm diabetes, então a frequência de diabéticos com hemocromatose seria aproximadamente 0,1%; e que se a frequência da diabetes na mesma raça é 5-10%, então seria expectável que 1-2% das pessoas de raça branca que têm diabetes tenham hemocromatose. Além dos dados anteriores, concluíram que a maior alteração associada à intolerância à glicose era a diminuição da capacidade de secreção de insulina e que testes de tolerância à glicose e doseamentos de glicose em jejum em pessoas com hemocromatose além de flebotomias profiláticas em indivíduos assintomáticos com hemocromatose eram justificáveis e cujos benefícios preventivos eram superiores aos gastos. A maior conclusão do estudo foi que a perda da capacidade de secreção de insulina é o evento primário que leva à “diabetes hemocromatótica”, mas que a resistência à insulina relacionada com obesidade e danos hepáticos poderiam contribuir para expressão da mesma (68).

Outro estudo sobre o metabolismo da glicose em doentes recentemente diagnosticados com hemocromatose mostrou que 72% deles eram normoglicémicos e que 28% tinham valores anormais de glicose, sendo que desses, 15% tinham intolerância à glicose oral e 13% tinham diabetes. O estudo revelou que naqueles que tinham valores anormais de glicose havia aumento da resistência à insulina, resultado muito parecidos aos obtidos em estudos semelhantes para a diabetes tipo 2 (69).

FISIOPATOLOGIA DA DM NA HEMOCROMATOSE

Na base da fisiopatologia da DM na hemocromatose têm sido implicados, tanto o comprometimento da secreção de insulina, como a resistência à insulina (44,56).

Utilizando modelos animais da hemocromatose tipo 1, com camundongos *knockout* para o gene *HFE*, foram aferidos dados sobre a homeostasia da glicose e

funcionamento das células β . Os camundongos sem gene *HFE* exibiram um aumento do ferro nos ilhéus de Langerhans na ordem dos 72%. O conteúdo de insulina e insulina por ilhéu registou reduções de 35 e 25%, respectivamente. Resultados semelhantes foram obtidos nos ensaios moleculares para dosear níveis do mRNA de marcadores específicos das células β , nomeadamente genes da insulina 1 e 2 e transportador da glicose 2, sugerindo uma perda difusa das células β na sobrecarga de ferro. Foram também analisados dois marcadores de apoptose; tanto a via da caspase 3 activada, como os resultados do teste de TUNEL estavam aumentados 2,7 e 1,6 vezes, respectivamente, quando comparado com o grupo controlo. O estudo revelou ainda uma diminuição da sensibilidade e falência na libertação de insulina, mesmo com quantidades crescentes de glicose. A oxidação de proteínas, marcador de stress oxidativo, também estava aumentada em 58%. Apesar deste estudo mostrar uma diminuição na capacidade de secreção da insulina (48% aos 30 minutos), a tolerância à glicose era normal. No entanto, usando camundongos num mesmo modelo de doença, mas durante mais tempo, verificou-se que a diminuição da tolerância à glicose era dependente da idade, não tendo capacidade de aumentar a secreção de insulina para compensar as perdas de células β . Em suma, acumulação excessiva de ferro provoca stress oxidativo nas células β causando dessensibilização à glicose e/ou a sua apoptose, resultando numa diminuição da capacidade de secreção de insulina, embora esta diminuição por si só seja insuficiente para causar diabetes (70). Neste cenário, sabe-se que acumulação de ferro a nível hepático contribuí para a insulinoresistência e hiperinsulinismo periférico e que o diagnóstico da DM na hemocromatose se dá maioritariamente em indivíduos obesos, reforçando o papel da resistência à insulina (71).

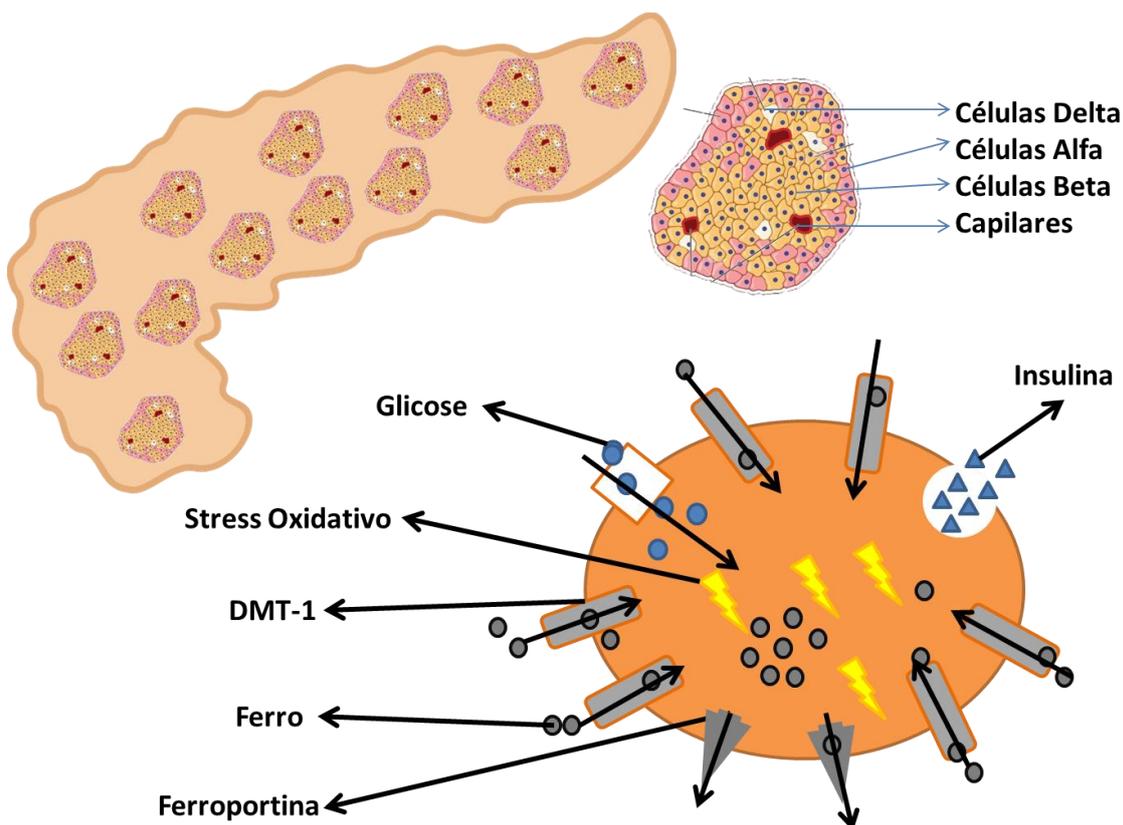


Figura 5 – Esquema dos ilhéus de Langerhans num pâncreas e detalhe de uma célula β . A célula β tem transportadores de ferro: possui DMT-1 que assegura o aporte de ferro e tem a ferroportina que diminui a quantidade de ferro dentro da célula. A célula β , por motivos que se desconhecem, é mais rica em transportadores de importação de ferro do que de exportação, pelo que acumula facilmente ferro. O ferro acumulado dentro da célula produz espécies reativas de oxigénio capazes de causar danos a organelos e estruturas celulares, mas por outro lado sabe-se que o stress oxidativo também é importante para a libertação da insulina. Actualmente acredita-se que a célula β é um ponto de encontro entre o metabolismo do ferro e o metabolismo da glicose.

Outro estudo realizado em ratinhos pretendeu estudar o efeito da sobrecarga de ferro na disfunção mitocondrial e capacidade redox. Os ratinhos *knockout* para o gene *HFE* exibiam níveis elevados de peroxidação de lípidos e diminuição da capacidade respiratória mitocondrial. Verificaram que embora os níveis de ferro no citosol estivessem elevados, os seus valores na mitocôndria eram normais, no entanto, a mitocôndria era pobre em co-factores enzimáticos como cobre, manganésio, zinco, essenciais ao citocromo c oxidase ou superóxido dismutase manganésio-dependente (MnSOD). Este estudo provou que os danos oxidativos na mitocôndria se deviam à

diminuição da actividade da MnSOD, dado que os ratinhos suplementados com manganésio mostravam menores lesões oxidativas, melhoria na secreção da insulina e melhor tolerância à glicose. Ficou provado um mecanismo diferente para a disfunção celular na sobrecarga de ferro – disfunção mitocondrial devido à falência da importação de outros elementos metálicos que não o ferro (72).

Apesar do fígado ser o maior produtor de hepcidina, outros órgãos são capazes de a produzir. No pâncreas, a produção, armazenamento e libertação de hepcidina está restrita às células β . Na realidade, a hepcidina é altamente expressa no pâncreas, mas não numa quantidade tão grande quanto a do fígado, pois as células β apenas representam uma pequena parte de todo o pâncreas. A hepcidina fica armazenada nos mesmos grânulos que a insulina, porém numa localização intragranular diferente. A expressão de hepcidina no pâncreas também é regulada pelo ferro. Perante concentrações baixas, mas progressivamente maiores, existe *upregulation* da transcrição génica da hepcidina e por consequência da sua produção. Já perante concentrações de ferro maiores, mas não em níveis citotóxicos, a expressão de hepcidina era diminuída. As células β também expressam DMT1 e ferroportina, sugerindo que se trata de um local capaz de regular a cinética do ferro e quiçá ter um efeito autócrino, parácrino ou sistémico. Como já foi dito, o metabolismo do ferro influencia o metabolismo da glicose e este pode condicionar a libertação da insulina. É interessante verificar que a regulação do metabolismo do ferro e da glicose possam estar associados, pelo menos a nível pancreático através da co-libertação de hepcidina e insulina. Também a nível patológico, na hemocromatose se assiste a uma diminuição da insulina e hepcidina (73).

Um estudo recente revelou dados interessantes sobre a relação entre o ferro e a resistência à insulina e o papel do adipócito. Sabe-se desde há muito que a sobrecarga de ferro representa um risco acrescido de desenvolver DM. Este estudo provou que os

níveis de ferritina, que reflectem a sobrecarga de ferro tecidual, são inversamente proporcionais, independentemente da inflamação, aos níveis de adiponectina, uma hormona responsável pela sensibilização à insulina. Isto é, o ferro em excesso no adipócito diminuirá a expressão de adiponectina e provocará alterações na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose. Os diabéticos (obesos ou não) têm valores de ferritina aumentados e por isso, de adiponectina diminuídos. Surge aqui um paradoxo, seria de prever que na hemocromatose se verificasse o mesmo, no entanto, a adiponectina está aumentada. Na hemocromatose verifica-se uma diminuição dos valores de hepcidina, falhando assim no *downregulation* da ferroportina, e conseqüente absorção de ferro no intestino e libertação do mesmo nos macrófagos, e imagine-se, nos adipócitos. O adipócito parece ter destaque no metabolismo do ferro. Ele é sensível ao ferro e expressa não só os comuns reguladores da homeostasia do mesmo (ferritina e proteínas reguladores do ferro), mas também proteínas restritas a poucos tecidos como TfR2, HFE, hepcidina e ferroportina. Pela falência do *downregulation* da hepcidina, os adipócitos vão ter expressas grandes quantidades de ferroportina, aumentando a saída de ferro e por isso, expressão aumentada de adiponectina, aumentando a sensibilidade à insulina (74). Contudo, como já foi dito anteriormente, os doentes com hemocromatose podem vir a desenvolver resistência à insulina por outros factores independentes, como seja a obesidade.

Os efeitos do ferro no peso não são totalmente conhecidos; apenas se associa obesidade à deficiência de ferro. Num estudo recente, esta matéria foi melhor analisada. Tal como em estudos animais, a hemocromatose parece conferir protecção contra obesidade, sendo associada a IMC mais baixos. Por outro lado, a prevalência da DM era muito elevada nos doentes com hemocromatose e obesos/excesso de peso, tendo a obesidade sido referenciada noutros estudos como factor de risco para DM na

hemocromatose. Baseado nos dados do estudo, muito dos doentes com hemocromatose serão diabéticos não só pela perda da capacidade de secreção de insulina, mas também pela resistência à insulina conferida pela obesidade (75). Por seu turno, sabe-se que a diabetes nos doentes com hemocromatose está associada a uma progressão na doença hepática, seja para esteatose, fibrose ou cirrose, independentemente de outros factores, como o estado de doença hepática à altura do diagnóstico, a sobrecarga de ferro (que pode já estar corrigida pelas flebotomias sistemáticas), sexo ou consumo de álcool. Os autores dum outro estudo dão a entender que a biópsia hepática deve ser considerada em vários casos, sobretudo para garantir que não se deixa passar um diagnóstico de cirrose; por outro lado, relembram que é fundamental controlar os co-factores relacionados com as consequências da doença, reduzindo desta forma o risco de lesão hepática. A flebotomia nos dias de hoje não é suficiente para prevenir a evolução da doença (76,77).

Tabela 4 – Factores de risco para progressão da doença (76).

Sobrecarga de ferro
Idade diagnóstica da doença
Sexo masculino
Idade
Consumo de álcool
Consumo de tabaco
Dieta rica em ferro
Obesidade
Factores protectores para progressão da doença (75)(76)
Perdas de sangue (doação, menstruação, gravidez)

Contudo, não é apenas à mutação do gene *HFE* a que está associado um risco acrescido da DM, outros genes reguladores do metabolismo do ferro estão também associados (78).

Tabela 5 – Polimorfismos dos genes relacionados com o metabolismo do ferro e risco associado à diabetes (78).

Gene	Produto	Variante	Risco
TFRC	Receptor da transferrina	S142G	Aumentado
HMOX1	Heme oxigenase	Long GTn	Aumentado
TMPRSS6	Matriptase 2	A736V, D52I	Diminuído
SMAD7	Inibidor da via de sinalização SMAD	S28F	Diminuído

Perturbações na homeostasia do ferro podem ter diversos efeitos no aparecimento da DM. Além de auxiliar a síntese de ATP na mitocôndria, o ferro tem um papel determinante no stress oxidativo nas células β , mantendo a sinalização via espécies reactivas de oxigénio capaz de activar a via da secreção de insulina estimulada pela glicose; o ferro também interfere com a transdução mediada pela HIF-1alfa activando também a via anterior (78).

Tabela 6 – Razões para ferro ser deletério para as células β nos ilhéus de Langerhans no Pâncreas (78).

- Baixa produção de antioxidantes
- Baixa expressão de ferroportina
- Alta expressão de DMT1

Por fim, acredita-se que alteração na homeostasia do ferro active comunicações entre diversos órgãos e tecidos (macrófagos, ossos, adipócitos, fígado e músculos) e estas por último conduzam à resistência à insulina (78).

TRATAMENTO DA DM NA HEMOCROMATOSE

A flebotomia continua a ser o pilar fundamental no tratamento da hemocromatose e o seu início numa altura prévia ao desenvolvimento da DM ou cirrose pode atrasar/deter a progressão da doença (56). O interesse na relação entre a quantidade de ferro sistémico e a homeostasia da glicose tem existido desde as primeiras descrições da hemocromatose. Sabe-se que a DM é igualmente prevalente nas sobrecargas de ferro associadas a transfusões e sobrecarga de ferro Africana. Muitos estudos sugeriram que a intolerância à glicose em estados de sobrecarga de ferro podem ser prevenida ou melhorada pela depleção de ferro, não deixando dúvidas sobre o quão importante a sobrecarga de ferro é para contribuir para a intolerância à glicose e diabetes (79).

Outros estudos mostraram que os níveis de ferro, mensurados pela ferritina sérica, quando dentro de determinados valores não estavam associados ao risco de DM, ao passo que valores acima desse “normal” estavam associados a um risco aumentado. Curiosamente, valores inferiores a essa faixa também não conferiam protecção face ao desenvolvimento de DM, tendo os autores do estudo definido que a faixa segura para valores de ferritina sérica situar-se-ia entre 30–200 µg/l (80).

Pela associação do ferro à diminuição da capacidade de secreção de insulina e à resistência à insulina, provavelmente através das flebotomias poder-se-á reduzir o risco da DM. A flebotomia em doentes com intolerância à glicose melhorou o seu perfil glicémico, um reflexo da melhora da secreção e sensibilidade à insulina (74).

Outro estudo sugeriu que a capacidade de secreção de insulina melhora após a normalização das reservas de ferro, no entanto, após as flebotomias a sensibilidade à insulina era diminuída (81). Uma outra investigação mostrou que a flebotomia levou à normalização dos valores de ferritina e saturação de transferrina e por sua vez, melhorou

as anormalidades do metabolismo da glicose e ligeiramente as capacidade de secreção e acção da insulina em alguns doentes, mas não em todos. Os autores defendem que devem ser feitas intervenções para normalizar o metabolismo da glicose e prevenir a progressão para DM e respectivas co-morbilidades (82).

Por outro lado, a flebotomia parece não ter tido efeitos na secreção e sensibilidade à insulina e na tolerância à glicose nos doentes que tinham cirrose e/ou DM. Estes dados suportam a ideia de que a flebotomia não trará benefícios à DM já estabelecida, sendo fundamental iniciar precocemente o tratamento, prevenindo alguns dos efeitos tóxicos irreversíveis do ferro, nomeadamente a diabetes (83).

Outra possibilidade sugerida por alguns estudos, seria fazer terapêuticas de remoção de ferro mais agressivas, num espaço de tempo mais curto e sem o risco de anemia, usando a combinação de flebotomias com administração de eritropoietina subcutânea, face a flebotomias em exclusivo. Neste relato os autores mostraram que a função das células β melhoraram drasticamente após uma terapêutica conjunta de flebotomias sucessivas (400 ml/semana) e administração de eritropoietina recombinante humana (3000 U, 3x/semana) durante 14 semanas (84).

Em suma, todos os estudos sugerem um efeito primário da flebotomia na secreção da insulina, contudo na doença mais avançada, os danos das células β e secreção da insulina podem ser irreversíveis (56).

Em todo caso, depois de estabelecida, a DM deve ser tratada independentemente da hemocromatose (40,85).

CONCLUSÕES DM NA HEMOCROMATOSE

A evidência existente actualmente sugere o desenvolvimento da diabetes nos doentes com hemocromatose, e que este pode estar modulado não só pelo clássico excesso de ferro, mas também por outros factores como o estilo de vida, genética e outros ainda desconhecidos.

Da fisiopatologia da diabetes na hemocromatose, acredita-se que faça parte primariamente a perda da capacidade de secreção de insulina, por diminuição das células β , com a resistência à insulina a desempenhar um papel secundário, a longo prazo ou em situações particulares como a obesidade, onde as células β já não têm capacidade para aumentar a secreção de insulina de forma a compensar a resistência.

O diagnóstico precoce e a flebotomia previnem o desenvolvimento da diabetes e melhoram a secreção de insulina, contudo, em determinando ponto o defeito na secreção de insulina pode tornar-se irreversível.

O rastreio de populações seleccionadas de indivíduos com DM 2 (caucasianos magros por exemplo) pode identificar precocemente doentes com hemocromatose e reduzir substancialmente o impacto clínico individual (56).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

Hipogonadismo é uma condição em que há uma diminuição da função das gónadas, resultando na produção inadequada de hormonas sexuais e gâmetas (espermatozóides e óvulos) (86). Este pode dever-se a um defeito relacionado com as gónadas (hipergonadotrófico) ou relacionado com a disfunção hipotálamo-hipófise (hipogonadotrófico). O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) pode ser congénito ou adquirido. A hemocromatose surge naturalmente no grupo adquirido, nas doenças sistémicas causadoras de hipogonadismo hipogonadotrófico (87).

O HH é definido como uma secreção deficitária de gonadotrofinas hipofisárias – LH e FSH – ressentindo-se sobre o funcionamento dos testículos e ovários. As consequências clínicas vão depender da data do aparecimento – pré, per ou pós-pubertário – da duração e da profundidade do défice em gonadotrofinas, este último em função da gravidade da sobrecarga de ferro (44,87).

Considera-se actualmente que o hipogonadismo na hemocromatose resulta da deposição de ferro e lesão da região do hipotálamo e da hipófise, causando progressiva deficiência isolada de gonadotrofinas (44,88).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DO HH NA HEMOCROMATOSE

O HH é a segunda complicação endócrina mais frequente da hemocromatose, é inclusive apelidada muitas vezes como a endocrinopatia não-diabética mais frequente da hemocromatose. Os dados epidemiológicos que existem sobre esta consequência são antigos ou baseados em investigações conduzidas em poucos doentes, sendo por isso difícil ter uma correcta percepção da realidade actual. Apesar disso, os dados mais recentes apontam uma diminuição na prevalência do HH para valores que rondam os 6,4% no sexo masculino e 5,2% no sexo feminino, valores que outrora eram estimados

em 40% e em séries mais antigas a variar entre 15 e 100% (44,89–91). Acredita-se que esta diminuição esteja relacionada com o diagnóstico e tratamento cada vez mais precoces (89,91).

Esse estudo mais recente, revelou outros dados interessantes. Primeiro, nos doentes homens que tinham hipogonadismo era mais provável que também tivessem grau 4 de siderose na biópsia hepática, cirrose hepática ou níveis de ferritina > 1500 ng/ml ao diagnóstico. Segundo, o desenvolvimento de hipogonadismo era mais provável depois dos 30 anos, sobretudo perto da quinta década de vida. Terceiro, a quantidade de doentes no estudo, diagnosticados com hipogonadismo hipogonadotrófico, antes e depois de 1996 era 14,6% e 3% respectivamente, isto é, após o advento do teste genético diminuiu a frequência do hipogonadismo. Ressalvaram ainda que, embora a prevalência fosse baixa, trata-se de uma importante complicação da hemocromatose que deve ser considerada em todos os doentes, embora nos doentes com baixo grau de siderose, sem cirrose, diabetes ou níveis baixos de ferritina a avaliação hormonal possa não ser necessária no imediato. Convém dizer que neste estudo 87% dos doentes eram homozigóticos para mutação *HFE* (90).

FISIOPATOLOGIA DO HH NA HEMOCROMATOSE

Um estudo numa doença que leva à sobrecarga de ferro mostrou que, além do atingimento de órgãos parenquimatosos, a afecção de estruturas cerebrais situadas no exterior da barreira hemato-encefálica também era possível, estando o plexo coróide, a hipófise e a pineal expostos a elevados níveis de ferro. A avaliação hormonal mostrou uma diminuição da função hipofisária com valores de LH e FSH baixos, assim como de testosterona; a cinética do ferro estava igualmente alterada com elevados níveis de ferritina e saturação de transferrina. Os achados imagiológicos recolhidos através da

realização de RM mostrou acumulação de ferro no fígado e pâncreas; no cérebro mostrou um alargamento do infundíbulo, perda profunda do sinal da hipófise anterior em T1 e perda do contraste normal em T2. A hipófise posterior não tinha alterações. Assim, entende-se que a parte anterior da hipófise é mais propensa aos efeitos tóxicos da sobrecarga de ferro. Acumulação progressiva pode danificar as células produtoras de gonadotrofinas, levando à disfunção da hipófise e por consequência a hipogonadismo (92).

Outro estudo sugeriu, mais uma vez, que aglomeração de ferro é selectiva para a hipófise anterior, sendo as deficiências mais comuns a nível das gonadotrofinas e prolactina. O ferro deposita-se preferencialmente nas células produtoras de gonadotrofinas e prolactina da hipófise anterior, mas apenas em minoria nas células tirotróficas, corticotróficas e somatróficas. Embora o mecanismo patogénico permaneça por descobrir, é comum atribuir-se a expressão aumentada de transferrina e de receptores de transferrina nos gonadotrófos como sendo a causa para hipogonadismo (53,93).

Um *update* recente a relacionar HH, DM2 e obesidade, revelou que 25% dos homens com DM2 tem valores inferiores aos normais de testosterona em associação com valores de LH e FSH também baixos. Estes resultados inferiores ao normal foram associados a obesidade, concentrações elevadas da proteína C reactiva e anemia ligeira, havendo também um risco 2-3 vezes maior de ocorrer um evento cardiovascular. O tratamento da diabetes revelou aumento da testosterona, mas ainda em números inferiores ao normal. Tratamento com testosterona mostrou um aumento da sensibilidade à insulina e redução do perímetro abdominal. Nestes doentes também foi visto em RM anormalidades no cérebro e hipófise (94). A importância deste *update* é a

possível relação com a hemocromatose, podendo descobrir-se um mecanismo secundário para hipogonadismo da hemocromatose.

Por outro lado, nem todo o hipogonadismo na hemocromatose se deve à deposição de ferro. Num relato do ano 2007, 3 doentes com hemocromatose foram estudados para hipogonadismo: um deles não tinha o perfil típico de progressão de doença, mostrando melhorias após descontinuação do AAS; os outros dois tinham hipogonadismo hipergonadotrófico, remetendo o problema para uma disfunção primária testicular e não para a hipófise. Este tipo particular de hipogonadismo é raramente encontrado na hemocromatose, porém já houve outros casos relatados (95).

Por fim, existem também dados de que o hipogonadismo na hemocromatose poder-se-á dever a disfunção do hipotálamo e lesão directa dos testículos resultante da deposição de ferro (96).

DIAGNÓSTICO DO HH NA HEMOCROMATOSE

O diagnóstico deve ser feito através de avaliação hormonal, sendo fácil nos casos mais graves. Este é feito no homem à custa da diminuição da testosterona, na mulher de estradiol, e em ambos, concomitantemente, diminuição de LH e FSH. Embora a clínica no homem possa ser mais sintomática, frequentemente a hipótese de existir HH na mulher é desconsiderada, uma vez que as mulheres pós-menopausicas apresentam pobreza de sintomas (44,90).

Ressalva-se o facto de a cirrose poder mascarar o diagnóstico de hipogonadismo, uma vez que esta aumenta os níveis de SHBG; nestes casos é preferível fazer o diagnóstico através da testosterona livre (44).

A RM pode ser útil para avaliar a sobrecarga de ferro na hipófise através da diminuição de sinal da hipófise anterior em T1 e o grau de perda de sinal em T2 pode ser comparável ao grau de disfunção hipofisária (92,97).

Há autores que recomendam que todos os doentes com hipogonadismo de etiologia não esclarecida devem ser rastreados para hemocromatose. Para tal basta confirmar que a cinética do ferro é normal. Referem ainda que as consequências a longo prazo da doença são de tal forma graves que justifica este tipo de rastreio e, como é lógico, diminuição do tempo para iniciar tratamento. Alegam de igual forma, o facto de ter havido muitos relatos cujas funções endócrinas foram recuperadas (93,98).

TRATAMENTO DO HH NA HEMOCROMATOSE

Há dados que sugerem que se for diagnosticado precocemente, o hipogonadismo pode regredir após flebotomias. O tratamento com androgénios pode ser difícil de considerar já que existe um aumento do risco de hepatocarcinoma associado à cirrose e ao potencial risco carcinogénico dos androgénios (89).

A presença de HH tem muita importância, uma vez que a reposição hormonal e as flebotomias agressivas podem melhorar significativamente a qualidade de vida e restaurar a função sexual, podendo ainda ter um efeito positivo a nível da massa óssea (90).

Há vários relatos de reversão do HH após flebotomias, quando introduzidas precocemente e continuadas intensivamente ao longo do tempo. A recuperação da função da hipófise anterior aparece meses mais tarde após a normalização da sobrecarga de ferro, e por isso a secreção de gonadotrofinas deve ser testada periodicamente (99).

Um relato de hemocromatose tipo 2A cujo tratamento foi conjunto de flebotomia e quelante de ferro (deferasirox) mostrou também melhoria do hipogonadismo após normalização dos valores de ferro (100).

Tanto no homem como na mulher, se houver o desejo de procriar são tomadas outras medidas. No homem, o restabelecimento da espermatogênese é tentada através da administração de FSH e hCG. Na mulher são usadas gonadotrofinas hipofisárias para induzir ovulação, em vez de GnRH pulsátil. Logicamente que no caso da mulher, terá de ser avaliada a repercussão cardíaca e hepática da hemocromatose, para que não se transforme numa gravidez de risco (44).

CONCLUSÕES HH NA HEMOCROMATOSE

O hipogonadismo hipogonadotrófico surge como a segunda consequência endocrinológica mais prevalente na hemocromatose.

Atendendo às morbilidades que lhe são atribuídas, é necessário agir precocemente no diagnóstico e instituição de tratamento. Embora a clínica apresentada e prevalência seja superior no sexo masculino, não se deve desconsiderar a hipótese de uma mulher ter hipogonadismo causado pela hemocromatose.

Se instituído precocemente, as flebotomias podem reverter o hipogonadismo, no entanto pode ser administrada reposição hormonal que deve ser considerada caso a caso.

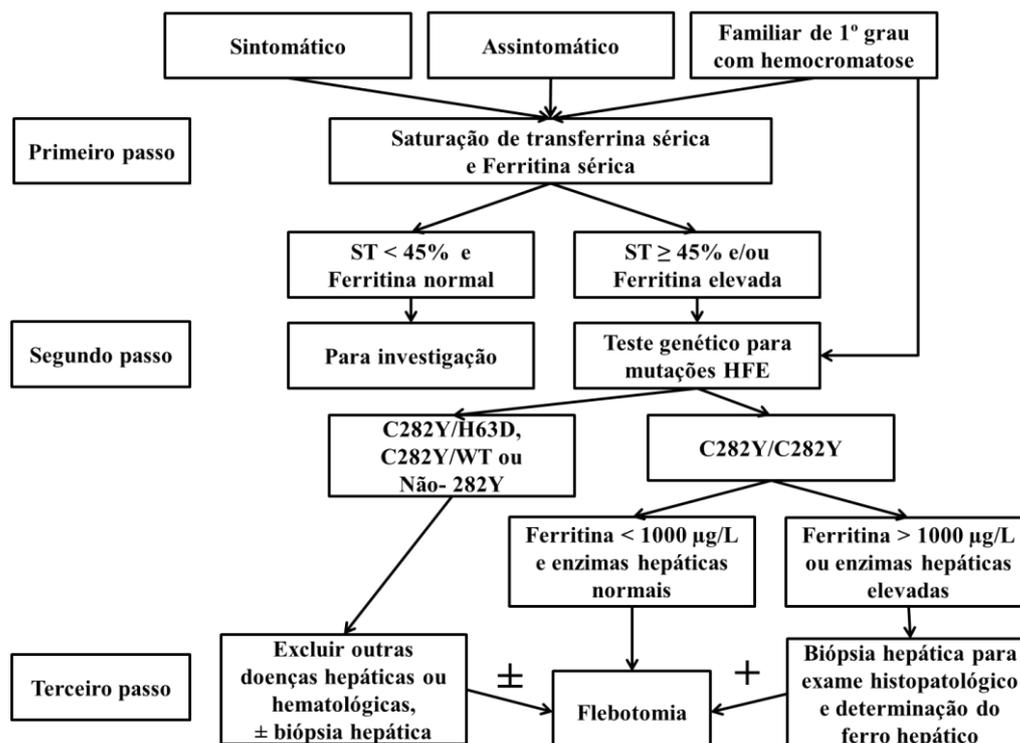
Há relatos de gravidezes bem-sucedidas em doentes com hemocromatose após tratamentos hormonais.

DIAGNÓSTICO HEMOCROMATOSE

Este tópico foi baseado nas *guidelines* da Associação Americana para o estudo das doenças hepáticas e da Associação Europeia para o estudo do fígado (40,85).

O diagnóstico é feito através da verificação do aumento das reservas de ferro, nomeadamente pelos valores elevados de ferritina, que reflecte o aumento do ferro hepático. Posteriormente poder-se-á fazer o teste genético a fim de definir o genótipo associado à sobrecarga de ferro. Actualmente os testes para dosar os marcadores de ferro no plasma são facilmente acessíveis, nomeadamente a saturação de transferrina e ferritina, permitindo o diagnóstico mais precoce dos doentes com hemocromatose, num estadio em que muitos deles são assintomáticos e sem complicações.

Certos grupos de risco devem ser alvo de avaliação, como por exemplo, pessoas com história familiar de hemocromatose, pessoas com suspeita de danos orgânicos causados pela hemocromatose, e ainda naqueles em que anormalidades imagiológicas e/ou bioquímicas sejam sugestivas de sobrecarga de ferro. A seguir apresenta-se o algoritmo diagnóstico proposto pela AASLD:



A abordagem inicial consiste em dosear os marcadores indirectos das reservas de ferro, nomeadamente a saturação de transferrina e a ferritina sérica. Estudos recentes sugerem que o doseamento deve ser feito em jejum, pois melhora a sensibilidade e especificidade na detecção dos doentes. De acordo com isto, não é de todo necessário repetir os doseamentos para confirmar a elevação dos valores.

Os valores de *cutoff* foram definidos para a saturação de transferrina em 45% porque tem maior sensibilidade na detecção da doença, embora menor especificidade e valor preditivo positivo quando comparado com valores mais altos de saturação de transferrina. A ferritina sérica tem menor variabilidade biológica que a saturação de transferrina, mas tem muitos falsos positivos devido às elevações relacionadas com inflamação. Pode ainda estar aumentada devido a doenças (doença hepática alcoólica, hepatite B ou C crónica, linfoma). Na população geral, a ferritina aumentada raramente é causada pela sobrecarga de ferro. No entanto, descartando as causas inflamatórias, o doseamento de ferritina é bastante útil nos doentes com hemocromatose pois dá uma boa correlação com o grau de reservas de ferro.

Pode existir sobrecarga de ferro com ferritina aumentada e saturação da transferrina normal, particularmente nos casos de hemocromatose não relacionada com mutações no gene HFE ou nos casos de heterozigotia composta C282Y/H63D.

A ferritina sérica tem um valor preditivo na fibrose e cirrose na hemocromatose. Níveis de ferritina $<1000 \mu\text{g/l}$ são preditores de ausência de cirrose, independentemente da duração da doença. Já valores $>1000 \mu\text{g/l}$ associados a elevada TGO ou TGP e contagem de plaquetas inferior a $200 \times 10^9/\text{l}$ indica a presença de cirrose em 80% dos doentes homozigóticos C282Y.

De seguida apresenta-se uma tabela com os achados diagnósticos nos doentes com hemocromatose.

Doseamento		Normal	Doentes com Hemocromatose	
			Assintomáticos	Sintomáticos
Sangue	Ferro plasmático µg/dL	60-80	150-280	180-300
	Saturação de transferrina %	20-50	45-100	80-100
	Ferritina sérica µg/dL			
	Homem	20-200	150-1000	500-6000
	Mulher	15-150	120-1000	500-6000
Fígado	Concentração hepática de ferro			
	µg/g peso seco	300-1500	2000-10000	8000-30000
	Índice ferro hepático (µmol/g / idade do doente)	<1.0	>1.9	>1.9
	Histologia Coloração azul de Pearls	0-1+	2+ a 4+	3+, 4+

Seguem-se as recomendações fortes da EASL cujo nível de evidência é alto ou moderado:

- Doentes com suspeita de sobrecarga de ferro devem fazer doseamento da saturação de transferrina e ferritina sérica em jejum; o teste genético para mutações HFE apenas deve ser realizado nos doentes com aumento da saturação de transferrina;
- Testes genéticos para mutações C282Y e H63D devem ser realizados em todos os doentes que têm ferritina sérica e saturação de transferrina elevados sem causa;
- O diagnóstico de hemocromatose relacionada com mutações HFE, não pode ser apenas baseado na homozigotia para C282Y, requer igualmente evidência de reservas aumentadas de ferro;
- Atendendo ao padrão de transmissão genética, irmãos de doentes com hemocromatose devem ser testados para mutações HFE. Teste genético de outros familiares de primeiro grau deve ser considerado.

TRATAMENTO HEMOCROMATOSE

De acordo com as guidelines da EASL existem 3 tratamentos para remover o excesso de ferro, contudo nenhum deles foi estudado de forma aleatória. A flebotomia continua a ser o tratamento de base e mais usado. Existem também quelantes de ferro usados nos doentes que não toleram a flebotomia ou quando esta está contra-indicada. A eritrocitofereze já foi indicada como um meio possível de tratamento, no entanto ainda não é muito praticada (85).

Há evidências de melhorias clínicas e histopatológicas devido às flebotomias. Estudos comparativos mostraram que a sobrevida dos doentes que fazem flebotomia é maior em comparação com aqueles que não fazem flebotomia ou aqueles que fazem flebotomia de modo errado. Há, no entanto, algumas manifestações às quais a flebotomia parece não trazer benefícios: artralgia, DM, anormalidades cardíacas, endocrinopatias. Estas manifestações parecem estar dependentes da altura em que se começam as flebotomias, isto é, quando iniciadas antes da instalação destas patologias, pode haver atraso no estabelecimento delas ou mesmo prevenção (40,85).

Os benefícios da flebotomia estão demonstrados: é bem tolerada e a maioria dos doentes adere à terapêutica, sendo que não há registo de efeitos adversos a longo prazo. Não há recomendação de quando começar o tratamento, estas indicações são habitualmente empíricas e variam de acordo com o local em que o doente é seguido. Os doentes com hemocromatose sem cirrose e sem DM têm uma sobrevida equivalente à da população normal, quando comparada com os doentes com hemocromatose e que têm complicações. Este dado favorece a ideia de começar os tratamentos precocemente. O momento a partir do qual se considera adequado começar a terapêutica é quando os valores da ferritina se encontram acima do normal. Não existem estudos sobre os protocolos a usar nas flebotomias (frequência, objectivos, etc) (85).

Baseado na experiência clínica, deve ser feito um doseamento da hemoglobina e do hematócrito antes de cada flebotomia. Se detectada anemia, a flebotomia deve ser adiada até que esteja resolvida (85). Em doentes cujas reservas de ferro sejam estimadas em valores > 30 g, as flebotomias podem ter de ser frequentemente usadas, demorando 2-3 anos para reduzir esses valores. A saturação de transferrina continuará elevada até que as reservas sejam diminuídas, ao passo que a ferritina diminui progressivamente (40).

O doseamento da ferritina sérica é suficiente para monitorizar a depleção de ferro. A frequência dos doseamentos depende do valor absoluto inicial da ferritina. Quando é muito elevado, medições a cada 3 meses ou mais são suficientes, ao passo que, quando estiver perto dos valores normais a frequência deve ser maior (40,85).

Relativamente ao objectivo a atingir, o valor mais usado na clínica é a ferritina sérica < 50 $\mu\text{g/l}$. Este valor baseia-se no princípio de que é necessário criar um estado de défice relativo de ferro para forçar a mobilização do mesmo dos tecidos e assim ser atingido um valor na faixa do normal (85).

Depois de obtida uma depleção satisfatória do ferro para valores de ferritina < 50 $\mu\text{g/l}$, o objectivo passa a ser prevenir a reacumulação de ferro. Neste ponto, as recomendações indicam manter os valores de ferritina entre 50-100 $\mu\text{g/l}$. Normalmente consegue-se manter esse intervalo com flebotomias realizadas a cada 3-6 meses. Há doentes que tomam IBPs cujo intervalo entre flebotomias pode estar alargado (40,85).

Por razões desconhecidas, nem todos os doentes com hemocromatose necessitam de terapêutica de manutenção. Alguns doentes necessitam de flebotomias mensais para controlar, outros chegam apenas a necessitar de realizar entre 2 a 4 flebotomias por ano (40).

No que concerne à dieta, não há estudos que evidenciem que alterações na dieta possam ajudar a melhorar o resultado das flebotomias. Mais importante do que evitar o ferro da dieta é manter uma alimentação saudável. Logicamente que suplementos de ferro e alimentos enriquecidos com ferro devem ser evitados. O álcool deve ser evitado, quer pelo perigo de lesão hepática que pode causar, quer pelo facto de ele diminuir a expressão de hepcidina (40,85).

Numa gravidez normal a grávida perderá aproximadamente 1 g de ferro. Os suplementos de ferro dados por rotina na gravidez não devem ser dados às grávidas com hemocromatose. Se a grávida tiver anemia deve ser tratada de acordo com as *guidelines* usadas na gravidez. Deve ser monitorizado o ferro através da ferritina sérica; se a ferritina estiver elevada a flebotomia deve ser deferida até ao final da gravidez, excepto se houver problemas cardíacos ou hepáticos. Nesse caso deve ser consultado um especialista em hemocromatose que ajudará a definir a actuação terapêutica (85).

As patologias que possam existir associadas à hemocromatose devem ser tratadas em conformidade com os conhecimentos científicos actuais. Há relatos de melhorias significativas de muitas dessas patologias, bem como dos sintomas devido à realização de flebotomias, mas não é de esperar que as flebotomias em exclusivo curem as complicações da hemocromatose (85).

A seguir são apresentadas as recomendações da EASL para o tratamento dos doentes com hemocromatose:

- Doentes com hemocromatose relacionada com mutações HFE e evidência de sobrecarga de ferro devem fazer flebotomias;
- Doentes homozigóticos C282Y, sem evidência de sobrecarga de ferro devem ser monitorizados anualmente e instituído tratamento quando a ferritina estiver acima do normal;

- A flebotomia deve ser feita semanalmente ou a cada duas semanas e deve ser retirado 400-500 ml de sangue (200-250 mg de ferro). É recomendada hidratação antes e depois do tratamento;
- Antes de iniciar as flebotomias, os doentes devem ser investigados para complicações da hemocromatose, devendo ser tratadas independentemente da flebotomia.

O grupo de trabalho da EASL emite também um parecer sobre o sangue retirado nas flebotomias e o seu uso. Relativamente a este tópico, o grupo defende a utilização do sangue das flebotomias para transfusão (sempre que não haja contra-indicação médica e com consentimento do doente). Os doentes com hemocromatose podem apresentar características que os impeçam de doar sangue, por exemplo provas hepáticas alteradas, diabetes, toma de alguns medicamentos, no entanto, na ausência de tais factores, não existe nenhuma razão médica para o sangue colhido não ser usado. A regulamentação na Europa varia de acordo com o país, havendo países onde já é utilizado o sangue (Irlanda e França) e países em que é expressamente proibida a sua utilização (Áustria, Hungria, Itália, Islândia, Holanda e Espanha).

A Cruz-Vermelha e a FDA dos Estados Unidos da América têm parecer semelhante ao da EASL: o sangue é seguro para transfusões.

A seguir apresenta-se um quadro-resumo com opções terapêuticas para hemocromatose (18).

Tratamento	Mecanismo	Vantagem	Desvantagem	Uso
Flebotomia	Remoção de hemoglobina	Eficaz Seguro Muito barato Longa experiência	Só eficaz se eritropoiese normal Requer tratamento hospitalar Hipotensão temporária	Preferencial
Eritrocitofereze	Remoção de hemoglobina	Rápido Seguro	Experiência limitada Necessários equipamentos especiais Hipotensão temporária	Sobrecarga de ferro grave
Deferoxamina	Quelar ferro Excreção urinária	Seguro Longa experiência noutras doenças de sobrecarga de ferro Pode reduzir os danos hepáticos e ter um efeito anti-tumoral no carcinoma hepatocelular	Elevado custo Pode acontecer reacção infusional Experiência limitada na hemocromatose	Intolerância à flebotomia
Deferasirox	Quelar ferro Excreção do ferro via GI	Oral Eficaz como quelante de ferro hepático	Experiência limitada Alto custo Toxicidade	Intolerância à flebotomia
Inibidor da bomba de prótons	Inibe absorção entérica de ferro não-heme	Seguro Longa experiência Oral	Evidência insuficiente da eficácia terapêutica	Não recomendado

NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Existe um interesse crescente no metabolismo do ferro e em agentes que possam ser usados para o tratamento da hemocromatose face às terapêuticas actuais. Um dos tratamentos consiste em administrar uma hepcidina sintética. *Preza* e os seus colaboradores sintetizaram um péptido semelhante à hepcidina, mas mais pequeno, a que chamaram minihepcidina. Foram modificando a molécula de tal forma que fosse pouco imunogénica, pouco degradada e solúvel para poder ser administrada via oral. Nos primeiros testes que realizaram, verificaram que os níveis de ferro diminuiram quer no sangue, quer a nível dos órgãos. Pelas similaridades entre as moléculas e receptores

existentes no homem e nos ratinhos, é possível que esta descoberta seja precursora de um fármaco passível de ser usado no futuro (101).

Outro tratamento proposto tem a ver com a via de produção de hepcidina. Neste modelo, a proposta é inibir a TMPRSS6, de forma a que a via de produção esteja mais activa e conseqüentemente maior quantidade de hepcidina libertada. Este mecanismo de controlo da sobrecarga de ferro é mais fisiológico do que a flebotomia. Contudo, aumentar a hepcidina não significa remover tanto ferro como acontece na flebotomia ou aquando da quelagem. Esta proposta de tratamento pode não substituir a tradicional flebotomia, mas pode ser usada em conjunto, como terapêutica de manutenção ou como tratamento alternativo nos doentes com hemocromatose em que a flebotomia está contra-indicada (102).

CONCLUSÕES FINAIS

A Hemocromatose é uma doença de transmissão genética, cujo impacto sistémico é elevado, podendo causar significativa co-morbilidade e, se não tratada, pode inclusivamente conduzir à morte. Parte das complicações incluem as relacionadas com o sistema endócrino, destacando-se a Diabetes *Mellitus* e o Hipogonadismo Hipogonadotrófico por serem as mais frequentes. As repercussões da doença são fonte de sofrimento para o doente e frequentemente causam-lhe diminuição da qualidade de vida.

Embora a generalização do teste genético e do conhecimento médico tenha diminuído a prevalência das complicações na hemocromatose, em particular das anteriormente referidas, estas ainda continuam a existir nos dias de hoje, sobretudo a DM. Importa fazer um diagnóstico precoce da hemocromatose de forma a instituir tratamento e assim prevenir o aparecimento das consequências graves e, naqueles doentes em que já existe alguma disfunção, possivelmente revertê-la ou atrasar/impedir a sua progressão.

O tratamento usado actualmente é a flebotomia, que se iniciada antes do desenvolvimento de complicações, permite aos doentes com hemocromatose ter uma sobrevida semelhante à da população geral. Com a melhoria dos conhecimentos do metabolismo do ferro têm surgido propostas de novas armas terapêuticas não invasivas e mais fisiológicas que certamente num futuro não muito distante estarão ao dispor destes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Trousseau A. Glycosurie: diabète sucré. Clin medicale l'Hotel-Dieu Paris. 1865;2(Paris: J. -B. Bailliere):663–98.
2. Troisier M. Diabète sucré. Bull Soc Anat Paris. 1871;44:231–5.
3. Von Recklinghausen FD. Hämochromatose. Tageblatt der Naturforschenden Versammlung. 1889;62:324–5.
4. Sheldon J. Haemochromatosis. Oxford Univ Press. 1935;
5. Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. [Letter: Idiopathic hemochromatosis associated with HL-A 3 tissular antigen]. Nouv Presse Med. FRANCE; 1975 May;4(19):1432.
6. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet. UNITED STATES; 1996 Aug;13(4):399–408.
7. Porto G, Oliveira S, Pinto JP. Hepcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro . Jornal Português de Gastreenterologia . sciELOpt ; 2012. p. 26–32.
8. Medifocus.com. Hereditary Hemochromatosis - a comprehensive guide to symptoms, treatment, research and support. Hereditary Hemochromatosis. 2015. p. 8–17.
9. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. Annu Rev Nutr. United States; 2006;26:251–70.
10. Cançado RD, Chiatton CS. Visão atual da hemocromatose hereditária . Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia . scielo ; 2010. p. 469–75.
11. Janssen MCH, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. Netherlands; 2009;23(2):171–83.
12. Clark P, Britton LJ, Powell LW. The Diagnosis and Management of Hereditary Haemochromatosis. The Clinical Biochemist Reviews. 2010. p. 3–8.
13. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 2015 [cited 2015 Mar 9]. Available from: <http://www.omim.org/search?index=geneMap&start=1&search=hemochromatosis&limit=10>
14. Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. Hepatology. United States; 2007 Oct;46(4):1291–301.

15. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis — A New Look at an Old Disease. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2004 Jun 3;350(23):2383–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra031573>
16. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet* [Internet]. Elsevier; 2007 Feb 24;370(9602):1855–60. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61782-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61782-6/abstract)
17. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1743:700–10.
18. Yun S, Vincelette ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015.
19. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. Elsevier; 2015 Feb 24;19(1):187–98. Available from: [http://www.liver.theclinics.com/article/S1089-3261\(14\)00093-2/abstract](http://www.liver.theclinics.com/article/S1089-3261(14)00093-2/abstract)
20. Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. *Am J Med*. United States; 2006 May;119(5):391–9.
21. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet* [Internet]. 1997 Apr;34(4):275–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1050911/>
22. Vujić M. Molecular basis of HFE-hemochromatosis. *Front Pharmacol* [Internet]. Frontiers Media S.A.; 2014 Mar 11;5:42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949417/>
23. Kirk L, Bird J, Ramadan S, Samad A, Adebayo G, Lourens W, et al. Haemochromatosis gene frequency in a control and diabetic Irish population. *Ir J Med Sci*. Ireland; 2009 Mar;178(1):39–42.
24. McLaren CE, Barton JC, Adams PC, Harris EL, Acton RT, Press N, et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care-based adults. *Am J Med Sci*. United States; 2003 Feb;325(2):53–62.
25. Cardoso CS, Oliveira P, Porto G, Oberkanins C, Mascarenhas M, Rodrigues P, et al. Comparative study of the two more frequent HFE mutations (C282Y and H63D): significant different allelic frequencies between the North and South of Portugal. *Eur J Hum Genet*. England; 2001 Nov;9(11):843–8.
26. INE. Censos 2011 [Internet]. Apresentação dos Resultados dos Censos 2011. 2011. Available from:

- http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos2011_apresentacao
27. Teixeira Gomes CM. HLA and Hemochromatosis disease association in São Miguel Island [Internet]. Universidade de Aveiro; 2008. Available from: <http://hdl.handle.net/10773/792>
 28. Spinola C, Brehm A, Spinola H. Prevalence of H63D, S65C, and C282Y hereditary hemochromatosis gene variants in Madeira Island (Portugal). *Ann Hematol. Germany*; 2011 Jan;90(1):29–32.
 29. Wallace D-F, Subramaniam V-N. Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol. China*; 2007 Sep;13(35):4690–8.
 30. Santos PCJ de L, Dinardo CL, Cancado RD, Schettert IT, Krieger JE, Pereira AC. Non-HFE hemochromatosis. *Rev Bras Hematol Hemoter. Brazil*; 2012;34(4):311–6.
 31. Weiss G. Genetic mechanisms and modifying factors in hereditary hemochromatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol. England*; 2010 Jan;7(1):50–8.
 32. Andrews NC. Understanding heme transport. *N Engl J Med. United States*; 2005 Dec;353(23):2508–9.
 33. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase . *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia . scielo* ; 2008. p. 390–7.
 34. Von Drygalski A, Adamson JW. Iron metabolism in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr. United States*; 2013 Sep;37(5):599–606.
 35. Oliveira F, Rocha S, Fernandes R. Iron metabolism: from health to disease. *J Clin Lab Anal. United States*; 2014 May;28(3):210–8.
 36. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program. United States*; 2013;2013:1–8.
 37. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. scielo*; 2008;30:390–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500012&nrm=iso
 38. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician. United States*; 2013 Feb;87(3):183–90.
 39. Nicholson A, in Practice Committee IQ, Association IH. Hereditary haemochromatosis - diagnosis & management from a GP perspective [Internet]. ICGP; Available from: <http://hdl.handle.net/10147/135427>

40. Bacon BR, Adams PC, Kowdley K V, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. United States; 2011 Jul;54(1):328–43.
41. British Columbia Medical Association. HFE-Associated Hereditary Hemochromatosis Investigations and Management [Internet]. 2013. Available from: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/hemochromatosis.pdf>
42. McNeil LW, McKee LCJ, Lorber D, Rabin D. The endocrine manifestations of hemochromatosis. *Am J Med Sci*. UNITED STATES; 1983;285(3):7–13.
43. WILLIAMS TC, FROHMAN LA. Hypothalamic Dysfunction Associated with Hemochromatosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1985 Oct 1;103(4):550–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-103-4-550>
44. Young J. Conséquences endocrines des hémochromatoses. *Presse Med* [Internet]. 2007 Sep;36(9, Part 2):1319–25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498207003685>
45. Hudec M, Grigerova M, Walsh CH. Secondary hypothyroidism in hereditary hemochromatosis: recovery after iron depletion. *Thyroid*. United States; 2008 Feb;18(2):255–7.
46. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-Overload–Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2008 Jan 17;358(3):221–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa073286>
47. Pinho R, Fernandes S, Leite S, Pinto J, Afonso M, Silva AP, et al. Revisão das manifestações da hemocromatose A propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução . *Jornal Português de Gastrenterologia* . scielopt ; 2008. p. 161–7.
48. Jeong HK, An JH, Kim HS, Cho EA, Han MG, Moon JS, et al. Hypoparathyroidism and subclinical hypothyroidism with secondary hemochromatosis. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*. Korea (South); 2014 Mar;29(1):91–5.
49. Chung RT, Misdraji J, Sahani D V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 33-2006. A 43-year-old man with diabetes, hypogonadism, cirrhosis, arthralgias, and fatigue. *N Engl J Med*. United States; 2006 Oct;355(17):1812–9.
50. Rojas-Roldan L, Wilkins T. Fatigue, arthralgia, amenorrhea--Dx? *J Fam Pract*. United States; 2014 Jun;63(6):305–8.
51. Murphy MS, Walsh CH. Thyroid function in haemochromatosis. *Ir J Med Sci*. Ireland; 2004;173(1):27–9.

52. Tanimoto K, Okubo Y, Harada C, Saito H, Sata A, Nishikawa A, et al. Latent hypoparathyroidism in an osteoporotic patient with multiple endocrinopathies and secondary hemochromatosis due to multiple blood transfusions, unmasked by alendronate and glucocorticoid at adrenal crisis. *Intern Med. Japan*; 2008;47(6):515–20.
53. Kim MK, Lee JW, Baek KH, Song KH, Kwon HS, Oh KW, et al. Endocrinopathies in transfusion-associated iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf). England*; 2013 Feb;78(2):271–7.
54. Diabetology PS of. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Internet]. Online. 2015. Available from: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>
55. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care. United States*; 2015 Jan;38 Suppl:S8–16.
56. Creighton Mitchell T, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep. United States*; 2014;14(5):488.
57. O’Sullivan EP, McDermott JH, Murphy MS, Sen S, Walsh CH. Declining prevalence of diabetes mellitus in hereditary haemochromatosis--the result of earlier diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract. Ireland*; 2008 Sep;81(3):316–20.
58. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta. Netherlands*; 2009 Jul;1790(7):671–81.
59. Kwan T, Leber B, Ahuja S, Carter R, Gerstein HC. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med. CANADA*; 1998 Dec;21(6):251–7.
60. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care. United States*; 2001 Jul;24(7):1187–91.
61. Fernandez-Real JM, Vendrell J, Baiget M, Gimferrer E, Ricart W. C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis candidate gene in type 2 diabetes. *Diabetes care. UNITED STATES*; 1999. p. 525–6.
62. Rong Y, Bao W, Rong S, Fang M, Wang D, Yao P, et al. Hemochromatosis gene (HFE) polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Epidemiol. United States*; 2012 Sep;176(6):461–72.
63. Sampson MJ, Williams T, Heyburn PJ, Greenwood RH, Temple RC, Wimperis JZ, et al. Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes. *J Lab Clin Med. UNITED STATES*; 2000 Feb;135(2):170–3.

64. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, Larger E, Mercadier A, Boitard C, et al. Mutations in HFE, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. *Diabetes care*. UNITED STATES; 1998. p. 1371–2.
65. Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in HFE (haemochromatosis) gene and type 2 diabetes. *Lancet* [Internet]. Elsevier; 2015 Mar 4;351(9120):1933–4. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)78618-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)78618-9/abstract)
66. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. United States; 2013 Mar;17(3):329–41.
67. Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, Birgens H, Nordestgaard BG. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood*. United States; 2004 Apr;103(8):2914–9.
68. McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. Germany; 2006 Jul;49(7):1661–9.
69. Hatunic M, Finucane FM, Brennan AM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ. Effect of iron overload on glucose metabolism in patients with hereditary hemochromatosis. *Metabolism*. United States; 2010 Mar;59(3):380–4.
70. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, et al. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology*. United States; 2004 Nov;145(11):5305–12.
71. Gouveia S, Ribeiro C, Carrilho F. Sobrecarga de ferro e diabetes mellitus. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab* [Internet]. 2014 Jan;9(1):74–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S164634391400008X>
72. Jouihan HA, Cobine PA, Cooksey RC, Hoagland EA, Boudina S, Abel ED, et al. Iron-mediated inhibition of mitochondrial manganese uptake mediates mitochondrial dysfunction in a mouse model of hemochromatosis. *Mol Med*. United States; 2008;14(3-4):98–108.
73. Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y. Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol*. England; 2008 May;197(2):241–9.
74. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest*. United States; 2012 Oct;122(10):3529–40.

75. Abbas M Al, Abraham D, Kushner JP, McClain DA. Anti-obesity and pro-diabetic effects of hemochromatosis. *Obesity (Silver Spring)*. United States; 2014 Oct;22(10):2120–2.
76. Wood MJ, Powell LW, Dixon JL, Ramm GA. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: the role of diabetes mellitus. *Hepatology*. United States; 2012 Sep;56(3):904–11.
77. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med*. United States; 2007 Oct;120(10):829–34.
78. Wang X, Fang X, Wang F. Pleiotropic actions of iron balance in diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Dec;
79. Wilson JG. Iron and glucose homeostasis: new lessons from hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. Germany; 2006 Jul;49(7):1459–61.
80. Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen T-P. Body iron stores and the risk of type 2 diabetes in middle-aged men. *Eur J Endocrinol*. England; 2013 Aug;169(2):247–53.
81. Abraham D, Rogers J, Gault P, Kushner JP, McClain DA. Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. Germany; 2006 Nov;49(11):2546–51.
82. Hatunic M, Finucane FM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ. Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism*. United States; 2010 Dec;59(12):1811–5.
83. Utzschneider KM, Kowdley K V. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol*. England; 2010 Jan;6(1):26–33.
84. Inoue Y, Nakanishi K, Hiraga T, Okubo M, Murase T, Kosaka K, et al. Recovery of pancreatic beta-cell function in hemochromatosis: combined treatment with recombinant human erythropoietin and phlebotomy. *Am J Med Sci*. UNITED STATES; 1997 Dec;314(6):401–2.
85. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3–22.
86. Endocrine Society. Glossary - Hypogonadism [Internet]. 2015. Available from: <https://www.endocrine.org/news-room/glossary/hypogonadism-to-o>
87. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo)*. Brazil; 2013;68 Suppl 1:81–8.

88. Silveira LFG, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* United States; 2013 May;98(5):1781–8.
89. Vantighem M-C, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau J-L, Saudubray J-M, Douillard C. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* England; 2012;7:11.
90. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* United States; 2005 Apr;90(4):2451–5.
91. McDermott JH, Walsh CH. Decreasing prevalence of hypogonadism in hereditary haemochromatosis. *Ir J Med Sci [Internet].* Springer-Verlag; 2002;171(5):24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03170255>
92. Gillardin P, De Kock I, Steel E, Lemmerling M. Effect of iron overload on the pituitary gland and associated imaging findings. *Journal of neurology.* Germany; 2013. p. 2403–4.
93. Lewis AS, Courtney CH, Atkinson AB. All patients with “idiopathic” hypopituitarism should be screened for hemochromatosis. *Pituitary.* United States; 2009;12(3):273–5.
94. Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab [Internet].* Chevy Chase, MD: Endocrine Society; 2011 Sep 19;96(9):2643–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3167667/>
95. O’ Sullivan EP, McDermott JH, Howel Walsh C. All that is hypogonadal in haemochromatosis is not due to iron deposition. *Ir J Med Sci.* Ireland; 2007 Mar;176(1):45–7.
96. Stopforth HB, Heyns CF, De Kock ML, Sandler M. Ejaculatory failure and hypogonadotropic hypogonadism caused by haemochromatosis. *BJU Int.* ENGLAND; 1999 Apr;83(6):728.
97. Sparacia G, Iaia A, Banco A, D’ Angelo P, Lagalla R. Transfusional hemochromatosis: quantitative relation of MR imaging pituitary signal intensity reduction to hypogonadotropic hypogonadism. *Radiology.* UNITED STATES; 2000 Jun;215(3):818–23.
98. Couto J, Casal Moura M, Menezes J, Nogueira C, Matos MJ, Esteves C, et al. Hipopituitarismo de etiologia não esclarecida. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab [Internet].* 2014 Jan;9(1):92–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343914000030>
99. Angelopoulos NG, Goula A, Dimitriou E, Tolis G. Reversibility of hypogonadotropic hypogonadism in a patient with the juvenile form of hemochromatosis. *Fertil Steril.* United States; 2005 Dec;84(6):1744.

100. Santos PCJL, Cancado RD, Pereira AC, Chiattonne CS, Krieger JE, Guerra-Shinohara EM. HJV hemochromatosis, iron overload, and hypogonadism in a Brazilian man: treatment with phlebotomy and deferasirox. *Acta Haematol. Switzerland*; 2010;124(4):204–5.
101. Andrews NC. Closing the Iron Gate. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2012 Jan 25;366(4):376–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcibr1112780>
102. Camaschella C. Treating Iron Overload. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2013 Jun 12;368(24):2325–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcibr1304338>