

Doenças Genéticas com Sobrecarga de Ferro

Genetic Diseases Associated with Iron Overload

Luís Costa Matos, Paulo Batista, Nuno Monteiro, Pedro Henriques, Fernando Girão, Armando de Carvalho

Resumo

A hemocromatose hereditária tipo I é uma das doenças genéticas mais frequentes do ser humano, estimando-se que, em média, 1:260 da população caucasiana sofre deste distúrbio. No nosso país, é especialmente prevalente no norte. Tem contudo uma penetrância bastante variável e manifestações clínicas variadas, atingindo vários aparelhos e sistemas, devendo o internista estar familiarizado com esta patologia. Juntamente com as outras doenças genéticas hemocromatóticas, a hepcidina, o peptídeo central regulador do metabolismo do ferro, desempenha um papel fundamental. Fazemos uma revisão das várias doenças genéticas associadas com sobrecarga de ferro.

Palavras chave: Ferro, HFE, hemocromatose, hepcidina.

Abstract

Hereditary hemochromatosis type I is one of the most common human genetic diseases estimating that in average around 1:260 of the Caucasian population is affected by such disease. In our country, occurs mainly in the northern territory. Despite that, hereditary hemochromatosis has a variable penetrance and clinical manifestations, affecting several organs and systems, therefore internists should be aware of such pathology. Hepsidin, the central regulator peptide of iron metabolism, has a crucial role on hemochromatotic genetic diseases. We present a review about the several genetic diseases associated with iron overload.

Key words: Iron, HFE, hemochromatosis, hepcidin.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de hemocromatose é atribuída a Trousseau, que no século XIX descreveu a diabetes “bronzada”. Emile Troisier reportou também um caso de diabetes associada a cirrose, com deposição de pigmento vermelho-acastanhado no fígado. O termo hemocromatose deve-se a von Recklinghausen, que identificou esse pigmento como proveniente do sangue. Seldon, em 1935, atribuiu pela primeira vez a causa da hemocromatose a um erro inato do metabolismo do ferro. Contudo, apenas em 1996 se identificou o gene HFE como a causa mais frequente da hemocromatose hereditária em populações caucasianas.¹

Entretanto, verificou-se que nem toda a sobrecarga de ferro configurava um quadro de hemocromatose. A classificação mais atual dos quadros de sobrecarga hepática de ferro divide-os em dois grandes grupos: genéticos e adquiridos. Os quadros genéticos de sobrecarga de ferro dividem-se em hemocromatóticos e não hemocromatóticos.^{2 (Quadro 1)}

DOENÇAS GENÉTICAS HEMOCROMATÓTICAS

Para uma sobrecarga hepática de ferro ser considerada como hemocromatótica, deve ter as seguintes características:^{2,3}

- Doença hereditária com manifestações fenotípicas bem caracterizadas;
- Eritropoiese normal;
- Saturação da transferrina aumentada;
- Deposição parenquimatosa de ferro (predominantemente nos hepatócitos);
- Relacionada com alterações da produção, regulação ou atividade da hepcidina.

A hepcidina é um péptido de síntese hepática, desempenhando um papel central na regulação do metabolismo do ferro. O ferro é absorvido pelos enterócitos, e a sua passagem para o plasma faz-se através de uma proteína membranar denominada ferroportina. A ferroportina é o único exportador de ferro conhecido nas células, sendo também encontrada nas células do sistema retículo-endotelial e nos hepatócitos. (Figura 1).

A hepcidina inibe a ferroportina, impedindo a passagem do ferro para o exterior das células. A sua síntese é regulada a nível da transcrição, sendo aumentada por estímulos inflamatórios e sobrecarga de ferro; e inibida pela hipóxia, anemia, carência de ferro e citocinas dos precursores eritroides relacionadas com a atividade eritropoética.^{2,3}

HEMOCROMATOSE TIPO I

Esta é a hemocromatose hereditária mais frequente, correspondendo a mais de 90% dos casos.²

Em 1996 identificou-se uma mutação no gene HFE (C282Y), presente em homozigotia em cerca de 80%

Serviço de Medicina 1 do Centro Hospitalar Tondela, Viseu
Recebido para publicação a 13.04.12
Aceite para publicação a 19.11.12

Quadro 1

Características das doenças genéticas de sobrecarga de ferro.

Doença	Gene	Cromossoma	Transmissão	Início	Expressão clínica
Hemocromatóticas					
Hemocromatose tipo I	HFE	6p21.3	Recessiva	Tardio	Articular e hepática
Hemocromatose tipo IIa	Hemojuvelina	1p21	Recessiva	Precoce	Cardíaca e endócrina
Hemocromatose tipo IIb	Hepcidina	19q13.1	Recessiva	Precoce	Cardíaca e endócrina
Hemocromatose tipo III	TfR2	7q22	Recessiva	Tardia	Hepática
Doença da Ferroportina tipo B	Ferroportina (SLC40A1)	2q32	Dominante	Tardia	Articular e hepática
Não Hemocromatóticas					
Doença da Ferroportina tipo A	Ferroportina (SLC40A1)	2q32	Dominante	Tardia	Rara
Aceruloplaminemia	Ceruloplasmina	3q23-q25	Recessiva	Tardia	Neurológica
Atransferrinemia	Transferrina	3q21	Recessiva	Precoce	Hematológica
Deficiência DMT-1	DMT-1				
Relacionada com H-ferritina	Subunidade H da ferritina		Dominante	Precoce	Hepática
Síndrome Hereditário Hiperferritinemia-Cataratas	Subunidade L da ferritina		Dominante	Precoce	Ocular
Doenças genéticas com Eritropoiese ineficaz	Vários				

dos doentes com hemocromatose.

A HFE é uma proteína que se associa à $\beta 2$ -microglobulina na membrana celular.^{4,5} Este complexo liga-se aos receptores da transferrina (TfR). As mutações HFE impedem estas associações, pelo que o hepatócito perde o sensor da saturação da transferrina plasmática, afetando a expressão da hepcidina^{6,7,8} com níveis inapropriadamente baixos, ficando a absorção intestinal de ferro desregulada.^{9,10}

No entanto, a preservação de níveis basais de hepcidina leva a que a sobrecarga de ferro seja lenta e gradual, explicando o aparecimento tardio do fenótipo da hemocromatose tipo I.^{7,11,12}

A mutação C282Y é frequente na população caucasiana: 6.2% numa meta-análise envolvendo mais de 127 000 doentes, o que corresponde a uma frequência de homocigotos de 1/260. O diagnóstico de hemocromatose hereditária relacionada com o HFE requer a presença desta homocigotia.^{13,14}

A presença da mutação em heterocigotia não

parece conferir qualquer propensão ao aumento da absorção de ferro.^{15,16}

A assimetria na distribuição do C282Y na Europa é provavelmente reflexo da sua origem no norte da Europa há cerca de 2000-4000 anos atrás. Dado não afetar a reprodução e até poder conferir algumas vantagens seletivas, rapidamente se espalhou pela Europa.^{17,18} Fora da Europa ou em locais com populações não descendentes de europeus, esta mutação é praticamente desconhecida.^{19,20,21}

Em Portugal, a frequência alélica desta mutação difere também entre as diversas regiões do país, fruto talvez da própria história do país em termos de povos invasores. O norte apresenta uma frequência alélica de 5%, o centro entre 3 a 5%, o Alentejo entre 1 a 3%, e inferior a 1% no algarve,²² esta semelhante à da Ilha da Madeira.

Outros polimorfismos do HFE são o H63D, com uma frequência alélica de 14%, e pouca variação geográfica, e o mais raro S65C, com uma frequência

Quadro 2

Estádios clínicos da hemocromatose hereditária

Estádio 0	Ausência de qualquer manifestação clínico-patológica;
Estádio 1	Aumento isolado da saturação da transferrina para valores superiores a 45%;
Estádio 2	Elevação da saturação da transferrina e ferritina sérica superior a 200 ng/ml em mulheres e 300 ng/ml em homens, mas sem sinais clínicos;
Estádio 3	Aparecimento de sinais clínicos que afetam a qualidade de vida (fadiga crónica, impotência, artropatias);
Estádio 4	Com sinais clínicos que afetam o prognóstico vital - cirrose hepática com risco de hepatocarcinoma, diabetes, cardiomiopatia.

de 0.5%. A mutação H63D terá aparecido muito antes da C282Y, muito provavelmente no agora País Basco, onde a prevalência do H63D chega a atingir os 27.4%.^{24,25} Na Ilha da Madeira esta também é elevada, com 20.5%.²³

A interpretação da presença destas mutações requer alguma reserva. A heterozigotia composta C282Y/H63D é encontrada em apenas 5.3% dos casos de hemocromatose clínica, comparada com 1.3% na população em geral. A homozigotia H63D não é condição suficiente para causar sobrecarga de ferro, e a presença da mutação S65C parece ter apenas relevância quando herdada em conjunto com a homozigotia C282Y.^{13,16} De facto, os heterozigotos compostos, ou os homozigotos H63D, apesar de poderem apresentar aumentos discretos da saturação da transferrina e da ferritina sérica, não desenvolvem doença clínica, pelo que, quando aparecem manifestações de lesão tecidual associada a sobrecarga de ferro, é mandatório procurar outras causas associadas.^{27,28} Mesmo a heterozigotia composta C282Y/H63D parece estar associada apenas a sobrecarga ligeira de ferro.^{29,30}

Pouco depois de ter sido identificado o gene HFE, em estudos familiares, foi notado que nem todos os casos de homozigotia apresentavam expressão clínica da doença.^{31,32} De facto, mesmo nos homozigotos C282Y, a penetrância clínica é muito baixa - 13.5%, levando a pensar que outros cofactores estarão associados para a manifestação clínica da hemocromatose hereditária.^{13,33,34} Num estudo prospetivo em mais de 30 000 pessoas com seguimento a 12 anos, dos homozigotos, apenas 28.4% dos homens e 1.2% das mulheres desenvolveram doenças relacionadas com a sobrecarga de ferro.³⁵ O sexo feminino é mais protegido até à menopausa devido às perdas menstruais.

Um dos factores que mais contribuirá para a so-

brecarga de ferro e evolução para cirrose hepática nos homozigotos será o alcoolismo concomitante.^{36,37} A apresentação clássica da doença ocorre na meia-idade, com hepatomegalia, cirrose de origem desconhecida, pele bronzada, diabetes, artrite, hipogonadismo, insuficiência cardíaca e perturbações do ritmo cardíaco. Hoje em dia é muito raro a hemocromatose ser diagnosticada com um quadro tão florido, pois o estudo de doentes em fases mais precoces, que se apresentam com fadiga, mal-estar inespecífico, artralhas e hepatomegalia rapidamente leva à descoberta da sobrecarga de ferro.^{7,38,39,40,41}

A associação com hepatocarcinoma é também frequente, especialmente nos doentes com manifestações clínicas e já com cirrose, onde pode chegar a atingir mais de 40% destes casos.^{42,43}

Pode-se classificar a expressão fenotípica da hemocromatose hereditária em 5 estádios, descritos no quadro 2.^{44,45}

O rastreio genético na população em geral não está recomendado;⁴⁶ apesar da elevada frequência de homozigotos C282Y, a penetrância da doença é baixa e imprevisível.⁴⁷ Deve ser efetuado em doentes caucásicos com evidência de sobrecarga de ferro, com aumento dos valores da ferritina sérica e saturação da transferrina. Pode ser considerado em casos de porfiria cutânea tarda, condrocalcinose, carcinoma hepatocelular e diabetes tipo 1, dada a elevada frequência de mutação e HFE associadas a estas patologias.^{13,48,49}

Mesmo nos familiares em primeiro grau dos doentes homozigotos C282Y, o rastreio deve ser efetuado através da saturação da transferrina, só justificando o teste genético se esta se encontrar elevada.⁵⁰

Para demonstrar a sobrecarga de ferro hepática, a biopsia hepática era o *gold standard*, por permitir avaliar a concentração de ferro hepática e a sua dis-

tribuição no parênquima. Classicamente, observa-se deposição de hemosiderina nos hepatócitos e no epitélio biliar, e menos nas células reticulo-endoteliais.⁵¹ O método de coloração mais usado é o de Perls, permitindo uma avaliação semiquantitativa pelo sistema de pontuação de Scheuer.⁵²

A análise quantitativa de ferro numa amostra de tecido hepático pode-se efetuar com um espectrofotómetro de absorção atómica de grafite. O índice hepático de ferro (*HII - Hepatic Iron Index*) é calculado dividindo o valor da concentração de ferro hepática pela idade. Um *HII* de 1.9 ou superior era usado para o diagnóstico de hemocromatose antes de ser identificado o HFE, e identifica principalmente os doentes em risco de doença sintomática.^{51,53}

Um dos problemas apontados em quantificar o ferro hepático por meio de biopsia é o sempre possível erro de amostragem.⁵⁴

Nos últimos anos, a RMN tem-se revelado um bom método não invasivo para a avaliação da concentração de ferro hepática.^{55,56,57,58} A medição da quantidade de ferro hepática baseia-se na comparação da intensidade do sinal entre o parênquima e os músculos para-espinais, por relaxometria, ou então por combinação das duas técnicas.^{59,60}

O método mais usado é o protocolo da Universidade de Rennes.⁵⁵ Já foi extensamente validado, apresentando uma elevada correlação com a avaliação por espectrofotometria.⁶¹

Neste momento, o achado da homozigotia C282Y num doente com evidência analítica de sobrecarga de ferro é suficiente para estabelecer o diagnóstico de hemocromatose hereditária associada ao HFE. A biopsia pode revelar-se necessária nos casos em que é preciso demonstrar a sobrecarga de ferro, quando existe apenas hiperferritinemia, ou para avaliar a existência de fibrose ou cirrose.^{13,62,63}

Deve-se ter em conta que valores de ferritina inferiores a 1000 µg/L e AST normal, na ausência de hepatomegalia, têm um forte valor preditivo negativo para a existência de fibrose importante ou cirrose.^{64,65}

O tratamento da hemocromatose baseia-se na flebotomia, de modo a induzir uma deficiência moderada de ferro, levando à mobilização dos depósitos teciduais. No início da terapêutica, as flebotomias devem conduzir a um nível de ferritina sérica inferior a 50 µg/L; em seguida deve ser ajustada a sua frequência para manter a ferritina entre 50 e 100 µg/L.^{7,13,66}

Outra técnica usada é a eritrocitafereze. É uma técnica isovolumétrica, que permite remover mais eritrócitos que a flebotomia, reaproveitando as proteínas

plasmáticas, factores de coagulação e plaquetas.⁶⁷

A flebotomia é geralmente bem tolerada, mas nos casos em que existem contra-indicações (anemia, insuficiência cardíaca, intolerância), pode-se recorrer aos quelantes do ferro. O melhor tolerado parece ser o deferasirox, com toma oral.⁶⁸ Presentemente só são conhecidos dados de estudos de fase 2 em humanos para ajuste de dose na hemocromatose hereditária,⁶⁹ mas tem sido reportado o seu uso *off-label* com sucesso.⁷⁰ A deferiprona é também um quelante oral do ferro, mas não há dados do seu uso em doentes com hemocromatose. A deferoxamina é um fármaco bastante mais estudado, tão eficaz como a flebotomia, mas tem administração parentérica, com mais efeitos secundários, e normalmente é mal tolerada.^{67,71,72}

Recentemente, um interessante trabalho descreveu a síntese de “minihepcidinas”, que são péptidos sintetizados artificialmente, após ter sido identificada a estrutura mínima que retinha a atividade de se ligar à ferroportina. Para além disso, foram introduzidas mais algumas modificações na estrutura proteica de modo a aumentar a resistência à proteólise e a biodisponibilidade após administração oral. A administração desses péptidos, quer por via parentérica, quer por via oral, resultou numa hipoferrémia significativa em ratinhos.⁷³ Este terá sido um avanço significativo para a descoberta de uma terapêutica oral da hemocromatose hereditária.

Mesmo quando existe já fibrose ou cirrose instalada, a remoção de ferro é importante, tendo mesmo sido descrita a melhoria da fibrose.⁷⁴

O transplante hepático é possível em casos de falência hepática, mas a sobrevida é menor, comparativamente com outras causas de cirrose, fundamentalmente devido à maior incidência de complicações infecciosas e cardíacas. Este facto foi documentado em doentes transplantados com sobrecarga de ferro, qualquer que seja a causa.^{75,76}

HEMOCROMATOSE JUVENIL OU TIPO II

Uma forma fenotipicamente diferente de hemocromatose hereditária, com início precoce e manifestações predominantemente endócrinas e cardíacas, tinha já sido descrita em 1932 num doente jovem, com cirrose pigmentada, hipogonadismo, que faleceu de insuficiência cardíaca.⁷⁷

De facto, a morte antes dos 30 anos de idade em doentes com este fenótipo não é infrequente.⁷⁸ Ao contrário da hemocromatose tipo I, ambos os sexos apresentam a mesma expressão fenotípica.

Este tipo de síndrome (hemocromatose tipo IIa)

foi relacionado com o gene HJV, da proteína hemojuvelina.^{80,81,82}

As mutações descritas são numerosas, levando a pensar que grande parte delas ocorreram espontaneamente em antepassados; o achado na maior parte dos casos de homocigotos, em vez de heterocigotos compostos, com a referida variabilidade nas mutações, indica que é uma doença normalmente relacionada com um alto grau de consanguinidade.⁸³

A ausência de hemojuvelina impede a sinalização da principal via de estimulação da transcrição da hepcidina, o que explica a precocidade da sobrecarga de ferro com tradução clínica - os níveis de hepcidina são extremamente baixos.⁸⁴

De facto, mutações no próprio gene da hepcidina (HAMP) causam um quadro em tudo semelhante (hemocromatose tipo IIb).^{85,86,87,88}

HEMOCROMATOSE TIPO III

É uma doença autossómica recessiva, manifestando-se na terceira ou quarta década de vida. Foi inicialmente descrita no sul de Itália, verificando-se posteriormente a sua existência noutras localizações geográficas.^{89,90} Está relacionada com mutações no gene do Tfr2, e dá origem a um quadro clínico semelhante ao da hemocromatose tipo I, com níveis inapropriadamente baixos de hepcidina,^{91,92,93} aliás, a via de sinalização afetada é a mesma, envolvendo o complexo HFE-β2-microglobulina-Tfr2.⁹⁴ Em alguns casos raros, o início da sintomatologia é mais precoce, mimetizando uma hemocromatose juvenil.⁴¹

HEMOCROMATOSE TIPO IV

Esta denominação é controversa, pois diferentes mutações da ferroportina podem levar a quadros clínicos heterogéneos, tanto de acumulação de ferro nos macrófagos com baixas saturações de transferrina plasmática, como a acumulação de ferro nos hepatócitos com saturações da transferrina aumentadas,^{95,96} fundamental para a denominação de hemocromatose. É a este último tipo que normalmente se atribui o nome de doença da ferroportina tipo B, ou hemocromatose tipo IV, que apresenta um quadro clínico bastante semelhante ao da hemocromatose relacionada com o HFE. A diferença entre as formas de apresentação depende do tipo de mutação, se afeta a capacidade de transporte do ferro ou não.⁹⁷

Neste caso, o quadro de sobrecarga de ferro não é causado por qualquer alteração da regulação ou síntese da hepcidina, mas sim por mutações da ferroportina que a tornam “resistente” à inibição da hepcidina.⁹⁸

O facto de a ferroportina se organizar em dímeros

explica a natureza autossómica dominante desta patologia, uma vez que basta uma delas ter a estrutura alterada para que o complexo deixe de ser responsivo à hepcidina.⁹⁹

Neste caso, a hepcidina sérica e urinária encontra-se bastante aumentada.¹⁰⁰

Parece ser este o mecanismo da Sobrecarga de Ferro Africana (previamente Siderose Africana), observada na África subsaariana.¹⁰¹

DOENÇAS GENÉTICAS NÃO HEMOCROMATÓSICAS COM SOBRECARGA DE FERRO

As doenças genéticas com sobrecarga de ferro consideram-se não hemocromatósicas quando não cumprem todos os critérios enunciados acima.

DOENÇA DA FERROPORTINA TIPO A

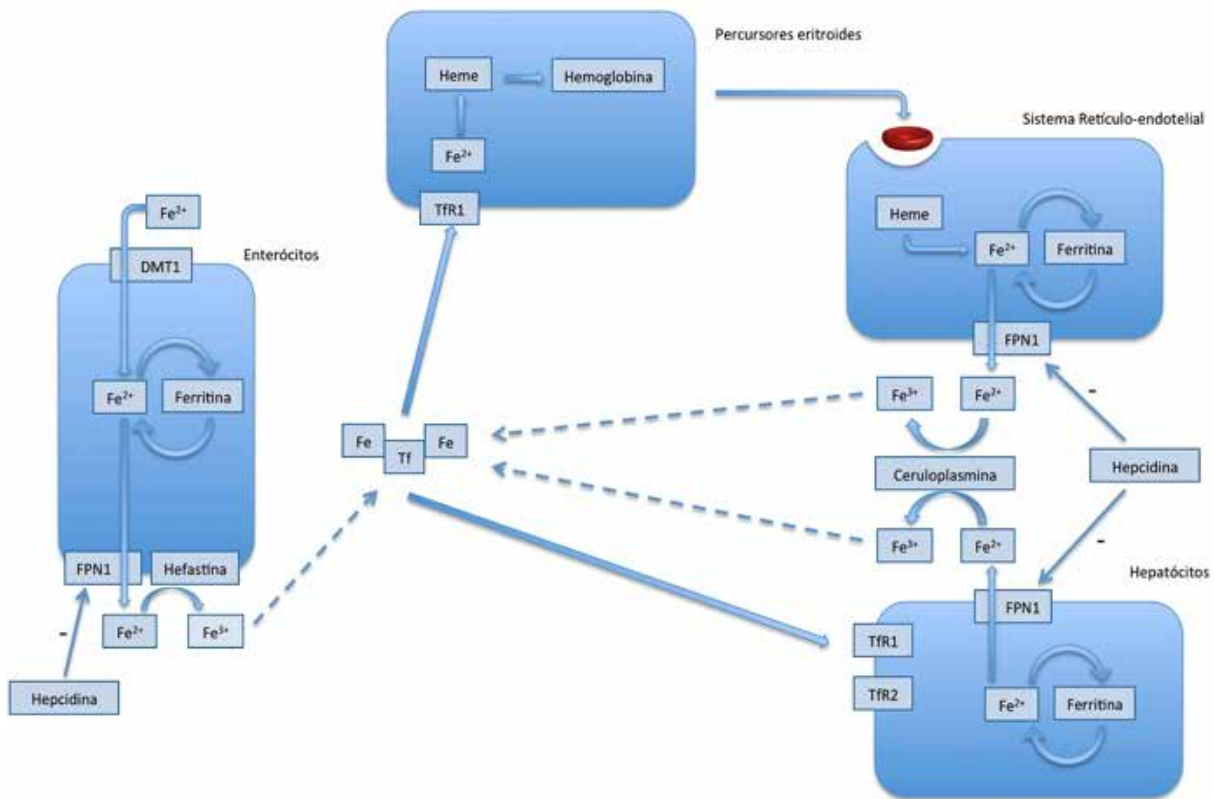
É a forma genética mais frequente de sobrecarga de ferro não ligada ao HFE.⁴¹ Ao contrário da tipo B, onde as mutações apenas a tornam resistente à hepcidina, nesta doença a ferroportina é funcionalmente inativa. Pelas mesmas razões, é transmitida de forma autossómica dominante, e clinicamente encontra-se uma marcada sobrecarga de ferro no sistema retículo-endotelial, mas não nos hepatócitos, associada a uma ferritina sérica alta e a uma saturação da transferrina normal ou baixa. É uma doença rara e as manifestações clínicas tendem a ser frustes.^{41, 97,102} Pode ser suspeitada quando, sem causa aparente, aparece uma anemia ferripriva grave em situações de demanda aumentada de ferro, pela dificuldade na mobilização dos depósitos.²

Quando existem manifestações clínicas compatíveis com sobrecarga tecidual de ferro, a terapêutica é limitada, pois a inatividade da ferroportina torna difícil a mobilização dos depósitos de ferro, quer por flebotomias, quer por quelantes.⁸⁹

ACERULOPLASMINEMIA

Mutações no gene da ceruloplasmina implicam a quase ausência desta proteína plasmática numa situação de homocigotia; tem portanto uma transmissão autossómica recessiva. Sem a sua atividade de ferroxidase, o processo de transporte de ferro para fora da célula vê-se dificultado, pois só a sua oxidação permite a ligação à transferrina.⁴¹

Traduz-se pela acumulação de ferro no cérebro e outros órgãos viscerais, o que leva a uma tríade clínica de degenerescência retiniana, diabetes e doença neurológica (demência, ataxia e movimentos involuntários), acompanhada muitas vezes de anemia grave.



Metabolismo do ferro no organismo e a sua regulação pela hepcidina. Esta atua a nível das células que expressam a ferroportina, levando à sua internalização e impedindo a passagem do ferro intracelular para o plasma. DMT1 - Transportador de Metais Bivalentes; TfR - Receptores da transferrina; FPN1 - Ferroportina-1;

FIG. 1

A RMN permite evidenciar o depósito de ferro no sistema nervoso central, particularmente nos gânglios basais. É extremamente rara, tendo sido documentada em 24 famílias no mundo inteiro.^{41,103,104} As flebotomias estão contraindicadas devido à anemia; os fármacos quelantes do ferro são eficazes na redução do ferro hepático, mas não do depositado no sistema nervoso central.¹⁰⁵

ATRANSFERRINEMIA

É uma doença raríssima, que foi descrita pela primeira vez em 1961 num caso de uma jovem com anemia hipocrômica grave, acompanhada de uma marcada sobrecarga de ferro.¹⁰⁶ A ausência de transferrina condiciona uma anomalia severa na síntese de hemoglobina, com a correspondente anemia. Entretanto o ferro acumula-se nos hepatócitos e células de Kupffer, pâncreas, tireoide, miocárdio e rins. A melhor forma de tratamento são flebotomias periódicas, acompanhadas de igual volume de plasma fresco, que permite fornecer alguma quantidade de transferrina para permitir a eritropoiese.^{107,108}

DEFICIÊNCIA DE DMT-1

A primeira mutação humana do elemento essencial para o transporte intracelular nos percursores eritroides do ferro foi descrita em 2006, num caso clínico de sobrecarga de ferro associada a eritropoiese ineficaz e anemia microcítica severa, com um defeito no transporte e utilização de ferro no eritrão. Curiosamente não existia grande alteração do DMT-1 presente nos enterócitos, provavelmente porque estes expressam fundamentalmente a isoforma I, enquanto que os eritroblastos expressam a isoforma II. Os outros tecidos expressam ambas.¹⁰⁹

Foram sendo descritas outras mutações, normalmente em heterozigotia composta, que davam origem a quadros semelhantes.¹¹⁰ A escassez de relatos na literatura atesta a raridade da doença.

MUTAÇÃO DA FERRITINA H

A subunidade H da ferritina é essencial para o armazenamento do ferro no interior da ferritina. A sua ausência é incompatível com a vida, originando a morte *in utero*. Contudo, a transmissão de um alelo mutante

que codifica para uma proteína não funcionante origina um quadro de sobrecarga de ferro; dada a presença da subunidade defeituosa, a incorporação de ferro na ferritina torna-se mais difícil, aumentando a quantidade de ferro livre citosólico, ao mesmo tempo que, provavelmente, as reservas de ferro intracelulares são erroneamente consideradas baixas. Este quadro clínico de transmissão autossômica dominante, é também muito raro e foi descrito em populações orientais.¹¹¹ Chegou a ser denominada hemocromatose tipo V.¹¹²

SÍNDROME HEREDITÁRIO HIPERFERRITINEMIA-CATARATAS

Neste síndrome de transmissão autossômica dominante, uma mutação de um elemento de resposta ao ferro do gene da subunidade L da ferritina impede o *feedback* negativo que a carência de ferro exerce sobre a sua síntese. Isto resulta numa produção inapropriada de ferritina L, que dá origem a medições de ferritina sérica bastante elevadas. A acumulação anormal desta proteína no cristalino, por mecanismos ainda desconhecidos, dá origem a um quadro severo e precoce de cataratas. Fora isso, os doentes não apresentam qualquer alteração funcional do metabolismo do ferro nem a ferritina L se acumula em mais nenhum outro tecido.¹¹³ Aliás, os níveis de hepcidina sérica destes doentes são sobreponíveis aos de controlos saudáveis.¹¹⁴

ANEMIAS HEREDITÁRIAS COM ERITROPOIESE INEFICAZ E SOBRECARGA DE FERRO

As anemias hereditárias, tais como a talassemia, as anemias diseritropoiéticas congénitas, deficiências de enzimas nos eritrócitos, doença de células falciformes e outras hemoglobinopatias, têm um efeito inibitório na síntese hepática de hepcidina, quer pela anemia em si e pela hipóxia tecidual que gera, quer por fatores medulares produzidos em excesso pela eritropoiese ineficaz. A deficiência relativa de hepcidina para com os níveis de ferro do organismo permite a continuação da absorção entérica de ferro e a acumulação deste no organismo. A adicionar a isto, muitas destas doenças levam a múltiplas transfusões de sangue, agravando a sobrecarga de ferro.¹¹⁵

ATAXIA DE FRIEDREICH

É a doença degenerativa autossômica recessiva mais frequente do sistema nervoso, que se apresenta por ataxia, disartria e neuropatia sensitiva. Envolve uma mutação no gene FXN, que codifica para a proteína mitocondrial frataxina. A perda da sua função leva à deficiência da atividade da cadeia respiratória mitocondrial, concomitantemente com uma hipersensibilidade

ao stress oxidativo e acumulação de ferro intramitocondrial, principalmente no sistema nervoso, onde se pode visualizar por RMN no cerebelo e no núcleo denteado.^{116,117}

DEFICIÊNCIA DE HEME OXIGENASE

A deficiência de heme oxigenase 1, a enzima que cataboliza o heme a biliverdina, é rara. Foi descrita em 1999, numa criança com atraso de crescimento, anemia hemolítica com bilirrubina baixa, defeitos do endotélio e sobrecarga de ferro.¹¹⁸ Pensa-se que a hemólise é devida à permanência de eritrócitos senescentes em circulação, dada a incapacidade dos macrófagos de reciclarem o ferro presente no heme, tornando-se este tóxico no interior dos macrófagos e causando a sua morte.¹¹⁹

CONCLUSÃO

As doenças genéticas associadas à sobrecarga de ferro são numerosas, com expressões clínicas muitas vezes semelhantes, mas com algumas nuances que interessa ter presentes. Apesar disso, a hemocromatose hereditária é sem dúvida a mais frequente.

Interessa fazer o diagnóstico o mais precocemente possível, dado que um tratamento simples e barato, como o é a flebotomia, pode mudar completamente o prognóstico da doença.

O campo da fisiologia do metabolismo do ferro sofreu um avanço considerável na última década com a descoberta da hepcidina, esperando-se que, no futuro, um “hepcidinomimético” seja uma forma cómoda e eficaz de tratar as doenças hemocromatóticas.

Bibliografia

1. Reuben AR: Praise ye the god of iron. *Hepatology*. 2004 Nov;40(5):1231-4.
2. Deugnier Y, Brissot P, Loréal O: Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S113-123.
3. Pietrangelo A: Hepcidin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol*. 2011 Jan;54(1):173-181.
4. Fleming RE, Britton RS, Waheed A et al: Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2005 Nov;25(4):411-419.
5. Pantopoulos K: Function of the hemochromatosis protein HFE: Lessons from animal models. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 7;14(45):6893-6901.
6. van Dijk BA, Laarakkers CM, Klaver SM et al: Serum hepcidin levels are innately low in HFE-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin levels. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(6):979-985.
7. Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):393-408, 408.e1-2.
8. Ryan JD, Ryan E, Fabre A et al: Defective bone morphogenic protein signaling underlies hepcidin deficiency in HFE hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1266-1273.
9. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ et al: Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):669-673.
10. Gehrke SG, Kulaksiz H, Herrmann T et al: Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non-transferrin-bound iron. *Blood*. 2003 Jul 1;102(1):371-376.
11. Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M et al: Hemochromatosis

- mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2914-2919.
12. Gurrin LC, Osborne NJ, Constantine CC et al: The natural history of serum iron indices for HFE C282Y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2008 Dec;135(6):1945-1952.
13. Hanson EH, Imperatore G, Burke W: HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol*. 2001 Aug 1;154(3):193-206.
14. European Association For The Study Of The Liver: EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):3-22.
15. Hunt JR, Zeng H: Iron absorption by heterozygous carriers of the HFE C282Y mutation associated with hemochromatosis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Oct;80(4):924-931.
16. Roe MA, Heath AL, Oyston SL et al: Iron absorption in male C282Y heterozygotes. *Am J Clin Nutr*. 2005 Apr;81(4):814-821.
17. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM et al: Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test*. 2000;4(2):183-198.
18. Distante S, Robson KJ, Graham-Campbell J et al: The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Hum Genet*. 2004 Sep;115(4):269-279.
19. Shiono Y, Ikeda R, Hayashi H et al: C282Y and H63D mutations in the HFE gene have no effect on iron overload disorders in Japan. *Intern Med*. 2001 Sep;40(9):852-856.
20. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC et al: Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1769-1778.
21. Jain S, Agarwal S, Tamhankar P et al: Lack of association of primary iron overload and common HFE gene mutations with liver cirrhosis in adult Indian population. *Indian J Gastroenterol*. 2011 Jul;30(4):161-165.
22. Cardoso CS, Oliveira P, Porto G 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*. 2001 Nov;9(11):843-848.
23. Spínola C, Brehm A, Spínola H: Prevalence of H63D, S65C, and C282Y hereditary hemochromatosis gene variants in Madeira Island (Portugal). *Ann Hematol*. 2011 Jan;90(1):29-32.
24. Baiget M, Barceló MJ, Gimferrer E et al: Frequency of the HFE C282Y and H63D mutations in distinct ethnic groups living in Spain. *J Med Genet*. 1998 Aug;35(8):701.
25. Ropero P, Briceño O, Mateo M et al: Frequency of the C282Y and H63D mutations of the hemochromatosis gene (HFE) in a cohort of 1,000 neonates in Madrid (Spain). *Ann Hematol*. 2006 May;85(5):323-326.
26. Aranda N, Viteri FE, Montserrat C et al: Effects of C282Y, H63D, and S65C HFE gene mutations, diet, and life-style factors on iron status in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Ann Hematol*. 2010 Aug;89(8):767-773.
27. Lim EM, Rossi E, De Boer WB et al: Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *Liver Int*. 2004 Dec;24(6):631-636.
28. Sebastiani G, Wallace DF, Davies SE et al: Fatty liver in H63D homozygotes with hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2006 Mar 21;12(11):1788-1792.
29. Lim EM, Rossi E, De Boer WB et al: Hepatic iron loading in patients with compound heterozygous HFE mutations. *Liver Int*. 2004 Dec;24(6):631-636.
30. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW et al: HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):94-101.
31. Rhodes DA, Raha-Chowdhury R, Cox TM et al: Homozygosity for the predominant Cys282Tyr mutation and absence of disease expression in hereditary hemochromatosis. *J Med Genet*. 1997 Sep;34(9):761-764.
32. Waalen J, Nordestgaard BG, Beutler E: The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):203-220.
33. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD et al: Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1529-1535.
34. Rossi E, Jeffrey GP: Clinical penetrance of C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Clin Biochem Rev*. 2004 Aug;25(3):183-190.
35. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC et al: Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):221-230.
36. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM et al: Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2002 Feb;122(2):281-289.
37. Beutler E et al: Iron storage disease: facts, fiction and progress. *Blood Cells Mol Dis*. 2007 Sep-Oct;39(2):140-147.
38. Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2383-2397.
39. Adams PC, Barton JC et al: Haemochromatosis. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1855-1860.
40. McLaren GD, McLaren CE, Adams PC et al: Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. *Can J Gastroenterol*. 2008 Nov;22(11):923-930.
41. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM et al: Iron disorders of genetic origin: a changing world. *Trends Mol Med*. 2011 Aug 19.
42. Fargion S, Mandelli C, Piperno A et al: Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*. 1992 Apr;15(4):655-659.
43. Kowdley KV et al: Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S79-86.
44. Brissot P: Les hémochromatoses. Nouvelle compréhension, nouveaux traitements. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Aug-Sep;33(8-9):859-867.
45. Muñoz M, Garcia-Erce JA, Remacha ÁF: Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011 Apr;64(4):287-296.
46. Adams P, Barton JC, McLaren GD et al: Screening for iron overload: lessons from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Can J Gastroenterol*. 2009 Nov;23(11):769-772.
47. Adams PC, Kertesz AE, McLaren CE et al: Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5,211 voluntary blood donors. *Hepatology*. 2000 May;31(5):1160-1164.
48. Willis G, Bardsley V, Fellows IW et al: Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2005 Jun 1;5:17.
49. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A et al: Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):1071-1080.
50. Jacobs EM, Hendriks JC, van Deursen CT et al: Severity of iron overload of proband determines serum ferritin levels in families with HFE-related hemochromatosis: the HEMochromatosis FAmily Study. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):174-183.
51. Batts KP: Iron overload syndromes and the liver. *Mod Pathol*. 2007 Feb;20 Suppl 1:S31-39.
52. Deugnier Y, Turlin B: Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*. 2007 Sep 21;13(35):4755-4760.
53. Adams PC: Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis? *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):567-569.
54. Emond MJ, Bronner MP, Carlson TH et al: Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. *Clin Chem*. 1999 Mar;45(3):340-346.
55. Ernst O, Sergeant G, Bonvarlet P et al: Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 May;168(5):1205-1208.
56. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE et al: Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):227-234.
57. Ernst O, Rose C, Sergeant G et al: Hepatic iron overload: quantification with MR imaging at 1.5 T. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Apr;172(4):1141-1142.
58. Gandon Y, Olivie D, Guyader D et al: Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):357-362.
59. Wood JC: Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Curr Opin Hematol*. 2007 May;14(3):183-190.
60. Tziomalos K, Perifanis V: Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr 7;16(13):1587-1597.
61. Castiella A, Alústiza JM, Emparanza JI et al: Liver iron concentration quantification by MRI: are recommended protocols accurate enough for clinical practice? *Eur Radiol*. 2011 Jan;21(1):137-141.
62. Nash S, Marconi S, Sikorska K et al: Role of liver biopsy in the diagnosis of hepatic iron overload in the era of genetic testing. *Am J Clin Pathol*. 2002 Jul;118(1):73-81.
63. Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE: The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology*. 2011 Aug;43(5):433-9.
64. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD et al: Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 2003 Apr 15;138(8):627-633.
65. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ et al: HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):925-933.

66. Brissot P, de Bels F et al: Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:36-41.
- Current approaches to the management of hemochromatosis.
67. Adams PC, Barton JC: How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):317-325.
68. Cappellini MD, Taher A: Deferasirox (Exjade) for the treatment of iron overload. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):165-173.
69. Phatak P, Brissot P, Wurster M et al: A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1671-1779.
70. Nagler M, Gregor M, Wuillemin WA: Iron chelation with deferasirox in two patients with HFE hemochromatosis and chronic anemia. *Acta Haematol*. 2011;126(2):119-121.
71. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF et al: Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:47-61.
72. Fabio G, Minonzio F, Delbini P et al: Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patient affected by a severe type of juvenile hemochromatosis (JH). *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):362-364.
73. Preza GC, Ruchala P, Pinon R et al: Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload. *J Clin Invest*. 2011 Dec;121(12):4880-4888.
74. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M et al: Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):472-477.
75. Dar FS, Faraj W, Zaman MB: Outcome of liver transplantation in hereditary hemochromatosis. *Transpl Int*. 2009 Jul;22(7):717-724.
76. Chow JK, Werner BG, Ruthazer R et al: Increased serum iron levels and infectious complications after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug 1;51(3):e16-23.
77. Lee PL, Beutler E, Rao SV et al: Blood. Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis: mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. 2004 Jun 15;103(12):4669-4671.
78. Pietrangelo A: Juvenile hemochromatosis. *J Hepatol*. 2006 Dec;45(6):892-894.
79. Wallace DF, Subramaniam VN: Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2007 Sep 21;13(35):4690-4698.
80. Papanikolaou G, Politou M, Roetto A et al: Linkage to chromosome 1q in Greek families with juvenile hemochromatosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2001 Jul-Aug;27(4):744-749.
81. Rivard SR, Lanzara C, Grimard D et al: Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q in a French Canadian population. *Eur J Hum Genet*. 2003 Aug;11(8):585-589.
82. Niederkoffler V, Salie R, Arber S et al: Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest*. 2005 Aug;115(8):2180-2186.
83. Lanzara C, Roetto A, Daraio F et al: Spectrum of hemojuvelin gene mutations in 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Blood*. 2004 Jun 1;103(11):4317-4321.
84. Pagani A, Silvestri L, Nai A, Camaschella C: Hemojuvelin N-terminal mutants reach the plasma membrane but do not activate the hepcidin response. *Haematologica*. 2008 Oct;93(10):1466-1472.
85. Matthes T, Aguilar-Martinez P, Pizzi-Bosman L et al: Severe hemochromatosis in a Portuguese family associated with a new mutation in the 5'-UTR of the HAMP gene. *Blood*. 2004 Oct 1;104(7):2181-2183.
86. Majore S, Binni F, Pennese A et al: HAMP gene mutation c.208T>C (p.C70R) identified in an Italian patient with severe hereditary hemochromatosis. *Hum Mutat*. 2004 Apr;23(4):400.
87. Porto G, Roetto A, Daraio F et al: A Portuguese patient homozygous for the -25G>A mutation of the HAMP promoter shows evidence of steady-state transcription but fails to up-regulate hepcidin levels by iron. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2922-2923.
88. Pietrangelo A, Caleffi A, Corradini E: Non-HFE Hepatic Iron Overload. *Semin Liver Dis*. 2011 Aug;31(3):302-318.
89. Mattman A, Huntsman D, Lockitch G et al: Transferrin receptor 2 (TfR2) and HFE mutational analysis in non-C282Y iron overload: identification of a novel TfR2 mutation. *Blood*. 2002 Aug 1;100(3):1075-1077.
90. Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA et al: Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):991-1001.
91. Camaschella C, Roetto A, Cali A et al: The gene TfR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*. 2000 May;25(1):14-15.
92. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G et al: Hepcidin is decreased in TfR2 hemochromatosis. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1803-1806.
93. Kawabata H, Fleming RE, Gui D et al: Expression of hepcidin is down-regulated in TfR2 mutant mice manifesting a phenotype of hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):376-381.
94. Wallace DF, Summerville L, Crompton EM et al: Defective trafficking and localization of mutated transferrin receptor 2: implications for type 3 hereditary hemochromatosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008 Feb;294(2):C383-390.
95. De Domenico I, Ward DM, Musci G et al: Iron overload due to mutations in ferroportin. *Haematologica*. 2006 Jan;91(1):92-95.
96. Mayr R, Janecke AR, Schranz M et al: Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. *J Hepatol*. 2010 Nov;53(5):941-949.
97. De Domenico I, Ward DM, Nemeth E et al: The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 21;102(25):8955-8960.
98. Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E et al: Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin. *Blood*. 2005 Aug 1;106(3):1092-1097.
99. Fernandes A, Preza GC, Phung Y et al: The molecular basis of hepcidin-resistant hereditary hemochromatosis. *Blood*. 2009 Jul 9;114(2):437-443.
100. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI et al: Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4103-4105.
101. Barton JC, Acton RT, Lee PL et al: SLC40A1 Q248H allele frequencies and Q248H-associated risk of non-HFE iron overload in persons of sub-Saharan African descent. *Blood Cells Mol Dis*. 2007 Sep-Oct;39(2):206-211.
102. Griffiths WJ, Mayr R, McFarlane I et al: Clinical presentation and molecular pathophysiology of autosomal dominant hemochromatosis caused by a novel ferroportin mutation. *Hepatology*. 2010 Mar;51(3):788-795.
103. Miyajima H, Takahashi Y, Kono S: Biometals. *Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism*. 2003 Mar;16(1):205-213.
104. Kono S, Suzuki H, Takahashi K et al: Hepatic iron overload associated with a decreased serum ceruloplasmin level in a novel clinical type of aceruloplasminemia. *Gastroenterology*. 2006 Jul;131(1):240-245.
105. Finkenstedt A, Wolf E, Höfner E et al: Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1101-1107.
106. Heilmeyer L, Keller W, Vivell O et al: Die kongenitale Atransferrinämie. *Schweiz Med Wochenschr*. 1961;91:1203.
107. Beutler E, Gelbart T, Lee P et al: Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood*. 2000 Dec 15;96(13):4071-4074.
108. Aslan D, Crain K, Beutler E: A new case of human atransferrinemia with a previously undescribed mutation in the transferrin gene. *Acta Haematol*. 2007;118(4):244-247.
109. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D et al: Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):1337-1342.
110. Iolascon A, Camaschella C, Pospisilova D et al: Natural history of recessive inheritance of DMT1 mutations. *J Pediatr*. 2008 Jan;152(1):136-139.
111. Kato J, Fujikawa K, Kanda M et al: A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am J Hum Genet*. 2001 Jul;69(1):191-197.
112. Siah CW, Trinder D, Olynyk JK: Iron overload. *Clin Chim Acta*. 2005 Aug;358(1-2):24-36.
113. Christiansen G, Mohny BG: Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. *J AAPOS*. 2007 Jun;11(3):294-296.
114. Arnold J, Sangwaiya A, Manglam V et al: Hepcidin levels in hereditary hyperferritinemia: Insights into the iron-sensing mechanism in hepatocytes. *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 28;16(28):3541-3545.
115. Nemeth E, Ganz T: Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica*. 2006 Jun;91(6):727-732.
116. Koeppen AH: Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci*. 2011 Apr 15;303(1-2):1-12.
117. Bayot A, Santos R, Camadro JM et al: Friedreich ataxia: The vicious circle hypothesis revisited. *BMC Med*. 2011 Oct 11;9(1):112.
118. Yachie A, Niida Y, Wada T et al: Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest*. 1999 Jan;103(1):129-135.
119. Kovtunovych G, Eckhaus MA, Ghosh MC et al: Dysfunction of the heme recycling system in heme oxygenase 1-deficient mice: effects on macrophage viability and tissue iron distribution. *Blood*. 2010 Dec 23;116(26):6054-6062.