

aplástica. De interesse, nenhum destes pacientes com a mutação TERT respondeu à imunossupressão, o que claramente tem implicações terapêuticas. Ainda no ano de 2007, Calado R e colaboradores descreveram mutações no gene SBDS, inicialmente encontradas na síndrome de Scwachman-Diamond, em paciente com anemia aplástica.<sup>6</sup> Estes pacientes também apresentavam significativa redução no tamanho dos telômeros comparativamente aos controles, e esta redução não estava associada a qualquer mutação no gene TERT. Os pacientes com estas mutações também apresentavam desfecho desfavorável e resposta pobre à imunossupressão. Estes achados trouxeram novas informações sobre a etiologia e prognóstico da anemia aplástica.

Numa outra linha de investigação, cogitou-se em algumas séries que o fenótipo *null* do gene das enzimas de detoxificação GSTM1 e GSTT1 poderia estar associado a uma maior susceptibilidade dos pacientes com AAS aos agentes tóxicos ambientais, causando a doença.<sup>7</sup> Um estudo prévio em brasileiros normais havia encontrado uma alta prevalência destes fenótipos,<sup>8</sup> o que levou à pergunta do estudo de Vicari P e colaboradores: estaria este fenótipo relacionado a uma parcela dos casos de anemia aplástica no Brasil? A exemplo do estudo de Dufour e colaboradores,<sup>9</sup> o estudo do brasileiro não encontrou relação entre a presença dos fenótipos estudados e a presença de anemia aplástica severa, indicando que novos estudos serão necessários para ampliar a investigação dos fatores de risco para anemia aplástica em nossa população. Talvez o estudo destes novos genes de interesse e suas mutações possa responder às questões que ainda pairam sobre a etiologia da anemia aplástica no Brasil.

### Referências Bibliográficas

1. Young NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;72-77.
2. Maluf E, Pasquini R, Eluf JN, Kelly J, Kaufman D. Aplastic Anemia in Brazil: incidence and risk factors. *Am. J. Hematol.* 2002;71:268-74.
3. Bacigalupo A. Aplastic anemia: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;23-28.
4. Lu J, Basu A, Melenhorst J, Young NS, Brown KE. Analysis of T-cell repertoire in hepatitis-associated aplastic anemia. *Blood*. 2004;103:4588-93.
5. Yamaguchi H, Calado R, Hinh L, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ *et al.* Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *NEJM*. 2005;352:1413-24.
6. Calado R, Graf SA, Wilkerson KL, Kajigaya S, Ancliff PJ, Dror Y *et al.* Mutations in the SBDS gene in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007;110:1141-6.
7. Sutton JF, Stacey M, Kearsey SE *et al.* Increased risk for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in individuals lacking GSTT1 gene. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:122-6.
8. Arruda VR, Grignolli CE, Gonçalves MS, Soares MC, Menezes R, Saad STO, *et al.* Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase um (GSTM1) and theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin Genet* 1998;54: 210-214.
9. Dufour C, Syahn J, Bacigalupo A, Longoni D, Varotto S, Lori AP, *et al.* Genetic polymorphisms of CYP3A4, GSTT1, GSTM1, GSTP1 and NQO1 and the risk of acquired idiopathic aplastic anemia in Caucasian patients. *Hematologica*. 2005;90:1027-31.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor  
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 03/12/2007

Aceito: 03/12/2007

**Correspondência:** Vaneuza Araujo Moreira Funke  
Médica do Serviço de Transplante do HC-UFPR  
Rua General Carneiro, 181, 15º andar, STMO  
80060-900 – Curitiba-PR – Brasil  
E-mail: vaneuza@hc.ufpr.br

## Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE. O que conhecemos na população brasileira?

*Iron increases, hereditary hemochromatosis and HFE gene disorders: What do we know of the Brazilian population?*

Claudia R. Bonini-Domingos

O ferro, elemento essencial para múltiplos processos metabólicos na maioria dos organismos, atua como cofator para inúmeras enzimas, participa do transporte de oxigênio, síntese de DNA e transferência de elétrons, fundamentados nas propriedades químicas de óxido-redução. O acúmulo de ferro no organismo tem sido associado ao desenvolvimento e progressão de várias condições patológicas. Em termos de toxicidade, o depósito crônico de ferro geralmente está associado a hemocromatose hereditária, consumo excessivo de ferro através da dieta e freqüentes transfusões sanguíneas, requeridas para o tratamento de alguns tipos de anemias.<sup>1</sup>

A hemocromatose hereditária é uma doença autosômica recessiva caracterizada pela sobrecarga de ferro em alguns tecidos, como coração, fígado, pâncreas, hipófise e articulações. É a desordem genética mais comum em caucásios do Norte da Europa, acometendo um em cada duzentos a trezentos indivíduos.<sup>1</sup> A expressão da hemocromatose hereditária é mais grave em homens do que em mulheres, em que a ocorrência de sintomas mais brandos é particularmente atribuída aos efeitos protetores da perda do sangue menstrual e à gravidez.<sup>2</sup> Muitas mulheres podem exibir expressão fenotípica completa, com a presença de fadiga e hiperpigmentação da pele, ao passo que os homens usualmente apresentam cirrose hepática e diabetes. Acredita-se que a freqüência de hemocromatose hereditária na população mundial esteja subestimada, já que a maioria dos indivíduos é assintomática.<sup>2</sup>

A sintomatologia mais freqüente, nos casos clínicos, é a fadiga e a hepatomegalia; no entanto, também podem

ocorrer hiperpigmentação da pele, artrite, cardiopatia, cirrose hepática, *diabete mellitus*, hipotireoidismo e, em casos mais raros, carcinoma hepatocelular.<sup>3</sup> Os sintomas clínicos apresentam-se mais evidentes após a quarta década de vida, sendo, antes disso, bastante heterogêneos, fato que dificulta o diagnóstico precoce da doença

O gene da hemocromatose hereditária (HFE) está localizado no braço curto do cromossomo 6, associado ao complexo de histocompatibilidade.<sup>4</sup> A função da proteína produzida pelo gene *HFE* ainda é objeto de estudo e existem evidências de que seja responsável por parte dos mecanismos de regulação dos níveis de ferro no organismo.<sup>5</sup>

Dois tipos de mutação no gene *HFE* são freqüentemente relatados, C282Y e H63D. A mutação C282Y caracteriza-se por apresentar transição de G para A no nucleotídeo 845 do gene, substituindo uma tirosina por uma cisteína no aminoácido 282 da proteína, com freqüência alélica, na população caucasiana, de 5% a 10%. A mutação H63D é originada pela transversão de C para G no nucleotídeo 187, determinando a substituição de ácido aspártico por histidina no aminoácido 63, freqüência alélica de 16% na população européia e com expressão fenotípica branda.<sup>2,3</sup> A expressão fenotípica pode ser influenciada também por fatores ambientais e epigenéticos que interferem no metabolismo do ferro e no curso clínico da doença. O número reduzido de doentes frente à elevada freqüência dos mutantes sugere hipótese de penetração incompleta para o gene.

A freqüência dos mutantes C282Y e H63D ainda é alvo de estudos na população brasileira, porém sabe-se que eles estão presentes em 2/3 dos pacientes brasileiros com hemocromatose hereditária, indicando, provavelmente, outras mutações no gene *HFE* ou que outros genes possam estar envolvidos na regulação metabólica do ferro.

Nesse número da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia encontramos uma importante contribuição para o entendimento das manifestações clínicas da sobrecarga de ferro associada aos mutantes mais freqüentes do gene *HFE*, incluindo-se o S65C, em que foram estudados cinquenta indivíduos com sobrecarga de ferro, constatada por métodos usuais, e os mutantes rastreados por PCR. A avaliação de interferentes ambientais e genéticos evidencia a importância e cuidado dessa conduta na suspeita diagnóstica de hemocromatose hereditária e confirmam os dados da literatura internacional quanto à freqüência do mutante C282Y e sua importância na gravidade da hemocromatose hereditária. Os resultados obtidos com a análise molecular desses mutantes possibilitam a exclusão de falso-positivos e/ou falso-negativos decorrentes de outras condições ambientais.

Indivíduos com hemocromatose hereditária apresentam notada predisposição a certas infecções causadas por patógenos como *Vibrio vulnificus*, *Listeria* e vírus da hepatite C.<sup>6</sup> Mecanismos causadores de prejuízos no metabolismo de ferro podem estar envolvidos na suscetibilidade a infecções bacterianas decorrentes de *Vibrio vulnificus*. Mutações no gene *HFE* podem interferir no prognóstico de doenças hepáticas em pacientes com hepatite crônica; além disso, pacientes com hemocromatose hereditária associada à hepa-

tite C parecem ter uma maior sobrecarga de ferro, apresentando riscos no desenvolvimento de fibrose. O melhor conhecimento sobre a hemocromatose hereditária no Brasil permitirá uma instituição de tratamento precoce, prevenindo complicações.

## Referências Bibliográficas

1. Powell LW. Diagnosis of hemochromatosis. *Semin. Gastrointest. Dis.* 2002;13(2):80-8.
2. Lyon E, Frank E.L. Hereditary hemochromatosis since discovery of the HFE gene. *Clinical Chemistry.* 2001;47(7):1147-56.
3. Geier D, Hebert B, Potti A. Risk of primary non-hepatocellular malignancies in hereditary hemochromatosis. *Anticancer Res.* 2002;22(6b):3797-9.
4. Bittencourt PL, Palacios SA, Couto CA, Cançado ELR, Carrilho FJ, Laudanna AA, et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2002;35:329-35.
5. Fraser DM, Anderson GJ. Iron Imports. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006; 289:631-5.
6. Gerhard GS, Levin KA, Goldstein JP, Wojnar MM, Chorney MJ, Belchis DA. *Vibrio vulnificus* septicemia in a patient with the hemochromatosis HFE C282Y mutation. *Arquivos of pathology and laboratory medicine.* 2003;125(8):1107-9.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor  
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 22/11/2007

Aceito: 22/11/2007

---

**Correspondência:** Claudia Regina Bonini-Domingos  
Professora doutora pela Unesp. Departamento de Biologia  
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas  
São José do Rio Preto, SP  
E-mail: bonini@ibilce.unesp.br

---

## Conjugação de controle isotópico para citometria de fluxo

### *Conjugation of isotopic control for flow cytometry*

---

Juliana Pereira

Um artigo de Golim *et al* publicado neste fascículo da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia aborda um tema extremamente controverso na literatura – o uso do controle isotópico em citometria de fluxo. Por outro lado é um incentivo ao investimento em pesquisa e conseqüente construção de possibilidades de geração de conhecimento e desenvolvimento na área das ciências médicas no Brasil.