

ATRA, os pacientes com LPMA que representavam 14% dos casos tiveram uma evolução desfavorável que pesa negativamente nos resultados globais. A sobrevida livre de eventos de $24 \pm 7\%$ e global de $34 \pm 7\%$ rivaliza com os melhores resultados alcançados pela geração de Protocolos da época dirigidos pelos grupos cooperativos internacionais mais representativos.^{7,12} É relevante salientar a qualidade do tratamento de suporte para atingir estes resultados.

Devido à grande morbidade destes tratamentos, a comparação de resultados entre instituições que usam o mesmo regime terapêutico é muitas vezes significativamente diferente, mesmo em países desenvolvidos. Além das condições hospitalares, o treinamento e a experiência da equipe multidisciplinar têm grande impacto na obtenção de melhores índices de cura com menor morbidade.

A implementação de um protocolo brasileiro para o tratamento da LMA na infância e adolescência permitirá o recrutamento de um maior número de pacientes, o que facilitará o disciplinamento do diagnóstico, análises de ínterim frequentes, consultoria e encaminhamento para instituições com os recursos essenciais para o tratamento desta doença.

Referências Bibliográficas

1. Beverly Lange. Editorial Overview: Progress in Acute Myelogenous Leukemia: The one hundred year's war.
2. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, *et al*; Children's Cancer Group. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97(1):56-62.
3. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, *et al*. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* 2003; 122(2):217-25.
4. Cristofani LM, Vianna S, Pereira WV *et al*. Childhood acute myeloid leukemia (AML): International Outreach-97 protocol (IO-97) results. *Proceedings of ASCO* 2003. vol 22. p.808. r. 3.249.
5. Creutzig U, Dirk R, Ritter J, *et al*. Results in children and adolescents treated according to study AML-BFM 98: Less toxic deaths in the short-cycle arm than in the 6-week consolidation arm. *Blood* 2005;106(11).
6. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Coral FS, Camitta BM, Gelber RD. Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults: VAPA update. *Blood* 1983;62(2):315-9.
7. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N, Pui CH, Rubnitz JE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia* 2005;19(12):2.125-9.
8. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1998;101(1):130-40.
9. Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK, *et al*. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2.130-8.
10. Sanz MA, Martín G, Gonzalez M, Leon A, Rayon C, Rivas C; Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas.

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the Pethema group. *Blood* 2004Feb 15;103(4):1237-43. Epub 2003 Oct 23.

11. Pui CH, Raimondi SC, Head DR, Schell MJ, Rivera GK, Mirro J Jr, *et al*. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. *Blood* 1991 Sep 1;78(5):1.327-37.
12. Smith FO, Alonzo TA, Gerbing RB, Woods WG, Arceci RJ; Children's Cancer Group. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2054-62.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 11/08/2006

Aceito: 14/08/2006

*Prof. Titular da Disciplina de Hematologia-Oncologia.
Universidade Federal de Santa Maria.*

Correspondência: Waldir V. Pereira
Av. Roraima, 1000 – Cidade Universitária – Bairro Camobi
97105-900 – Santa Maria, RS – Brasil
Tel.: (55) 3220-8554
E-mail: oncohema@husmufsm.br

Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE

Hereditary hemochromatosis and HFE gene mutations

Claudia R. Bonini-Domingos

O ferro é um elemento essencial para a vida e participa de numerosas funções estruturais e metabólicas nas células, graças à sua química flexível e potencial oxi-redutor. Participa de proteínas de transporte e reserva de oxigênio, como a hemoglobina e a mioglobina; da cadeia respiratória e de enzimas para a síntese de DNA.¹

O metabolismo do ferro no organismo e as vias de captação desse metal nas células intestinais têm sido objeto de estudo de vários grupos nos últimos anos. O acúmulo desse metal ocasiona uma patologia denominada hemocromatose, que pode ser resultado de defeitos genéticos ou devido a complicações de doenças hepáticas e certas anemias.^{1,2} Es-

pecial atenção tem sido dada às formas hereditárias da hemocromatose e às diferentes proteínas envolvidas no metabolismo do ferro.³

A hemocromatose hereditária (HH), uma das afecções genéticas mais comuns em caucasóides, tem padrão de herança autossômico recessivo e acomete, na forma heterozigota, um em dez indivíduos de origem céltica ou descendentes de europeus, com característica de acúmulo de ferro em tecidos ocasionando lesões orgânicas e até a morte.³ O aparecimento dos sintomas clínicos, na maioria dos casos, ocorre após a terceira década de vida, pois a deposição do metal é gradativa e cumulativa.

O acúmulo do metal ocorre particularmente no fígado, pâncreas, coração, articulações e glândula pituitária. As manifestações são amplas, pois mecanismos metabólicos importantes estão envolvidos e comprometidos. O diabetes tipo 2 pode ser uma das muitas manifestações, por falha no funcionamento das células pancreáticas devido ao excesso de ferro tecidual. Outras manifestações, muitas vezes relegadas a segundo plano, são as artralgias e fadiga muscular.⁴

De maneira geral os homens manifestam sintomas mais evidentes do que as mulheres e, além dos interferentes hormonais, acredita-se que exista um equilíbrio entre acúmulo do metal e perdas mensais durante o período reprodutivo. Assim, resume-se a característica de manifestação fenotípica da HH em fatores individuais herdáveis, ao gênero, à idade e à dieta.

Um outro interferente que vem sendo investigado diz respeito à influência do acúmulo do metal na formação de espécies reativas de oxigênio, levando a dano tecidual adicional, que pode ser considerado um fator de predisposição ou de proteção a algumas doenças infecto-parasitárias.⁴

Devido à necessidade de melhor entendimento dos mecanismos envolvidos no metabolismo do ferro e de elucidação das formas hereditárias da hemocromatose, a busca de genes responsáveis pelo controle da absorção do metal no organismo teve início com a descoberta do gene HFE localizado no cromossomo 6 região p21.3, em 1996, por Feder e colaboradores.⁵ Polimorfismos foram descritos nesse gene, envolvidos com 37 variantes alélicas, e a manifestação clínica mais acentuada, em alguns grupos de europeus, mostrou relação direta com o mutante C282Y. Além desse mutante, dois outros têm sido exaustivamente investigados, o H63D e o S65C, responsáveis por manifestações mais brandas.^{3,4}

No Brasil, são escassos os registros sobre a relação dos mutantes, manifestação clínica ou sua frequência em determinados grupos populacionais. Nesta edição, o trabalho intitulado "Mutation in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population" traz informações relevantes sobre a frequência alélica das variantes mais comuns em pacientes e em um grupo de doadores de sangue, servindo como base para novos estudos moleculares desses mutantes em outros grupos populacionais e evidenciando a concordância dos achados laboratoriais com os dados da literatura, para caucasóides e descendentes de europeus, tão participantes da formação da população brasileira.

Referências Bibliográficas

1. Maggio A, Caronia F, Russo G. Clinica e Terapia della Talassemia. 2000, p.23; SEE. Società Editrice Europea; Firenze, Italia.
2. Hillman RS, Ault KA. Hematology in Clinical Practice 2002, p. 161; Mc Graw-Hill Companies. USA.
3. Pietrangelo A. Medical progress: Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. N Engl J Med 2004;350:2.383-2.397.
4. Auclair S, et al. Mild copper deficiency alter gene expression of proteins involved in iron metabolism. Blood Cells, Molecules and Disease 2006;36:15-20.
5. Feder JN, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. Nat Genetics 1996;13:399-48.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 18/09/2006

Aceito: 26/09/2006

Profa. de Pós-graduação do Ibilce, Unesp, SP.

Correspondência: Claudia Regina Bonini-Domingos
Unesp, Ibilce, Depto de Biologia, Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas
Rua Cristóvão Colombo, 2265 – Jd. Nazareth
15054-000 – São José do Rio Preto, SP – Brasil
Tel./Fax: (17) 3221-2392
E-mail: claudiabonini@yahoo.com.br

Deformabilidade eritrocitária na anemia ferropriva

Erythrocyte deformability in iron deficiency anemia

Sara T. O. Saad

Nesta edição da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Giuseppina M. Patavino e colaboradores descrevem redução da deformabilidade das hemácias na anemia ferropriva além de certa correlação entre o índice de deformabilidade e o grau de microcitose. O método utilizado foi a ectacitometria, através do índice de deformabilidade medido durante *shear stress*, e os autores estudaram amostras de 21 pacientes e compararam com 21 doadores de sangue. Os autores concluem que a diminuição da deformabilidade das hemácias na anemia ferropriva deve-se provavelmente, à microcitose.