

Hemocromatose Hereditária

Aline Pereira de Sousa¹

Resumo: A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética de herança autossômica recessiva, estando associada a alterações que ocorrem no gene HFE (C282Y, H63D, e S65C) a partir de substituições de aminoácidos na proteína HFE, resultando no metabolismo anormal do ferro e conseqüente aumento da absorção intestinal deste metal. O excesso desse mineral no organismo desencadeia vários danos teciduais e até mesmo a fibrose com lesões irreversíveis. Dentre os órgãos mais afetados são: fígado, pâncreas e coração. Essa doença costuma se manifestar por volta da quarta e quinta década de vida e em alguns casos de forma avançada quando geralmente ocorre a insuficiência em vários órgãos afetados. Pacientes com diagnóstico comprovado para HH são tratados com orientação nutricional e flebotomias para depleção do ferro no organismo até que se obtenha uma Ferritina Sérica e Saturação da Transferrina (ST) em níveis normais e então realizasse somente as sangrias de manutenção.

Palavras- Chaves: Hemocromatose, Mutação, Sangria, Sobrecarga de ferro, gene HFE.

Abstract: The Hereditary Hemochromatosis (HH) is a genetic disease of autosomal recessive inheritance and is associated with changes that occur in the HFE gene (C282Y, H63D, and S65C) from amino acid substitutions in the HFE protein, resulting in abnormal metabolism of iron and consequent increased intestinal absorption of this metal. Excess mineral in the body triggers various tissue damages and even fibrosis with irreversible lesions. Among the most affected organs are liver, pancreas and heart. This disease usually manifests around the fourth and fifth decade of life and in some cases of advanced form when usually the failure occurs in various affected organs. Patients with proven to HH are treated with nutritional counseling and phlebotomy to iron depletion in the body until it obtains a Serum ferritin and transferrin saturation (ST) at normal levels and then only perform maintenance bleeds.

Keywords: Hemochromatosis, Mutation, Sangria, iron overload, HFE gene.

Introdução

O ferro é um mineral importante para a homeostase celular sendo essencial para o transporte de oxigênio e metabolismo energético. No organismo humano é utilizado principalmente na eritropoiese na síntese da hemoglobina (Hb) atuando na formação dos eritroblastos ^(4,12). No entanto o excesso ou déficit desse íon no organismo está associado a conseqüências negativas para a saúde. A deficiência de ferro pode ocasionar conseqüências para todo o organismo, sendo a anemia uma das principais manifestações. Por outro lado, o acúmulo excessivo de ferro é extremamente nocivo nos tecidos uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas que são tóxicas e lesam proteínas principalmente o DNA.

¹ Biomédica e aluna do curso de Hematologia Clínica e Laboratorial (maio de 2015 a junho de 2016) – Academia de Ciências e Tecnologia – Instituto Naoum. Email: alinebio2802@hotmail.com.

A Hemocromatose hereditária é um modelo de alteração gênica em que as proteínas correlacionadas com absorção do ferro sofrem mutações que desencadeiam uma sobrecarga sistêmica do ferro, de modo prolongado decorrente do aumento da absorção intestinal. No presente estudo de revisão literária será elucidada os principais tipos de Hemocromatose Hereditária (primária) dando relevância ao metabolismo normal do ferro bem como as mutações em genes importantes para o metabolismo desse metal e suas conseqüências ^(1,4).

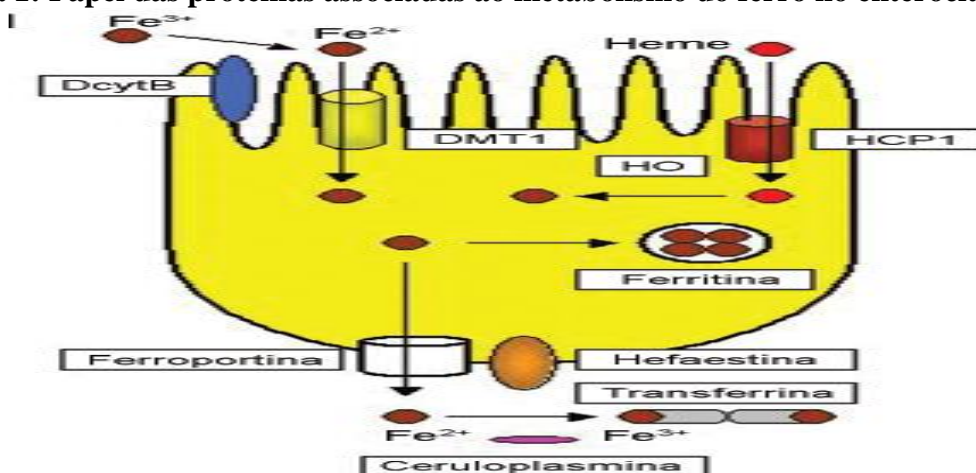
Metabolismo Normal do Ferro

O ferro pode ser absorvido através de duas vias: o ferro ligado ao heme, conhecido como ferro ferroso Fe^{2+} , essa forma de ferro é proveniente de alimentos de origem animal (carnes). Contudo o ferro não heme também denominado de ferro férrico ou Fe^{3+} , está presente em alimentos de origem vegetal. Após processo de digestão a maior parte do ferro, forma um depósito intraluminal e sua absorção é determinada pela redução do ferro férrico Fe^{3+} a ferro ferroso Fe^{2+} sob ação da enzima redutase férrica transmembrânica ligada a proteína transportadora de metais bivalentes DMT1, esta transporta e auxilia no acesso do Fe^{2+} presente na membrana apical para o citoplasma do enterócito. E uma vez no citoplasma do enterócito, o ferro possui duas possibilidades ^(1,12):

- Ser armazenado na forma de ferritina na própria célula;
- Atravessar a membrana basolateral e chegar ao plasma.

A proporção de ferro que segue em cada uma das vias citadas é determinada quando a célula é formada nas criptas do epitélio intestinal. No entanto nas células das criptas a proteína da hemocromatose (HFE) e o receptor de transferrina (TfR) formam um complexo HFE-TfR, este complexo irá modular a capacidade de absorção de ferro pelo enterócito. Uma alimentação rica em ferro aumenta a concentração de ferritina desencadeando o bloqueio do complexo HFE-TfR e assim inibindo a capacidade de absorção de ferro pelo enterócito, ocasionando um fenômeno conhecido como **bloqueio mucoso**. Opcionalmente o ferro do citoplasma do enterócito pode atravessar a barreira e chegar ao plasma. Com o auxílio de duas proteínas de membrana **ferroportina** e **hefaestina**. O ferro é transportado ao plasma pela ferroportina e ao chegar ao plasma a hefaestina reoxidado ferro de Fe^{2+} a Fe^{3+} , proporcionando desse modo a ligação do Fe^{3+} com a transferrina (Figura 1) . Esse ferro será transportado para depósito de ferro no: fígado, músculo onde participa da síntese de enzimas e também na medula óssea na formação de eritroblastos ^(1,12).

Figura 1: Papel das proteínas associadas ao metabolismo do ferro no enterócito.



Fonte: SANTOS, Paulo C. J. L. et al. 2009

Hemocromatose Hereditária – HH

A Hemocromatose hereditária ou primária é uma manifestação clínica ocasionada pelo acúmulo de ferro em diferentes órgãos e tecidos. Essa alteração foi descrita pela primeira vez em 1865 por Trosseau, e logo após em 1871 Troiser relatou o caso de dois pacientes portadores de diabetes mellitus cuja autópsia revelou hepatopatia com deposição de um pigmento “ferroso”. Passado alguns anos depois de 1889 Vom Recklingh Ausen descreveu essa desordem como “HEMOCROMATOSE” (do grego, *haima*: sangue e *chromatos*: cor) após observar o acúmulo de ferro em vários órgãos na autópsia de doze doentes com cirrose hepática ⁽⁶⁾. A etiopatogenia da HH está diretamente relacionada à mutação genética em cinco genes (HFE, HAMP, HJV, Tfr2 e SLC40A1) que resulta em uma proteína alterada. A HH pode ser subdividida em tipo I, II e III que compreende a Hemocromatose de herança autossômica recessiva e o tipo IV correspondente a uma herança autossômica dominante. O acúmulo de ferro ocorre em tecidos ou órgãos diferentes de acordo com o subtipo de hemocromatose ^(1,3). (Quadro 1).

Quadro 1: Genes, proteínas, tipo de herança e órgãos afetados nos diferentes tipos de hemocromatose hereditária. (AR= autossômica recessiva; AD autossômica dominante)

Tipo/Nome	Herança	Gene/ Proteína Mutada	Acúmulo de Ferro	Tecidos/Orgãos
1/Hemocromatose – HFE	AR	(HFE) C282Y – Homozigose (C282Y/H63D) – Heterozigose Composta	Parênquima	Fígado, coração, articulações, pele pâncreas e tecidos endócrinos.
2a/Hemocromatose Juvenil	AR	Hemojuvina (HJV)	Parênquima	Coração e tecidos endócrinos.
2b/ Hemocromatose Juvenil	AR	Hepcidina (HAMP)	Parênquima	Coração e tecidos endócrinos.
3/Hemocromatose TIPO3	AR	Receptor 2 – transferrina (Tfr2)	Parênquima	Fígado
4a/Doença da Ferroportina	AD	Ferroportina (SLC40A1)	Macrófagos	-
4b/Doença da Ferroportina	AD	Ferroportina (SLC40A1)	Parênquima	Fígado e articulações.

Fonte: AZEVEDO M. R. A. 2013⁽¹⁾.

Características dos diferentes tipos de HH

Dentre as mutações encontradas e relacionadas a HH podem ser classificadas em Hemocromatose associada ao gene HFE e Hemocromatose não associadas ao gene HFE (Quadro2).

Quadro 2: Classificação da Hemocromatose hereditária

Hemocromatose Hereditária (Primária)	
I. Hemocromatose associada ao gene HFE ou clássica	
Homozigoto C282Y	
Heterozigoto Composto C282Y/ H63D	
I. Hemocromatose não associada ao gene HFE	
Hemocromatose Juvenil	Associada a mutação no gene hemojuvelina (Gene HJV)
	Associada a mutação no gene Hemojuvelina (Gene HAMP)
Hemocromatose Associada à Mutação no Gene da Ferroportina (SCL40I)	
Sobrecarga de Ferro da África	

Fonte: Adaptado de MARTINELLI ⁽⁷⁾.

I. Hemocromatose Hereditária Associada ao Gene HFE (Hemocromatose Clássica)

É a forma mais comum de HH- HFE caracterizada por ser de herança autossômica recessiva e comum em caucasianos. Na mutação em homozigose do gene HFE (Cys282Tyr) nessa alteração ocorre a substituição da cisteína para tirosina, resultando na perda da afinidade da proteína HFE com o receptor 2 da transferrina e o complexo HFE-TfR2 que estimula a expressão da hepcidina não é formado promovendo a redução da hepcidina e conseqüente aumento da absorção intestinal de ferro e conseqüente saída dos macrófagos, levando ao acúmulo de ferro nos tecidos principalmente no fígado. A mutação C282Y em homozigose pode ser encontrada em 80% dos casos na América do Norte e em mais de 90% dos casos de HH no Norte da Europa. (MARTINELLI e ZAGO) Uma outra mutação associada ao gene HFE é a His63Asp (H63D) pode ser considerada um tipo de hemocromatose leve. A heterozigose composta (C282Y/H63D) ou homozigose H63D é responsável por pequeno percentual dos casos de HH 1,5% . É importante salientar que tanto as mutações Cys282Tyr quanto a His63Asp em heterozigose não são suficientes para desencadear a HH, sendo necessários uma associação com outros fatores ^(7,12).

II . Hemocromatose Não Associada ao Gene HFE

- Hemocromatose relacionada ao receptor 2 de transferrina (TfR2)

Considerada uma das formas mais comuns dentre as não associadas ao gene HFE. Podendo ocorrer em caucasianos e não caucasianos e em ambos os sexos. Ocasionalmente por uma mutação que ocorre no gene do receptor 2 da transferrina e assim não forma mais o complexo HFE-TfR2. O quadro clínico é semelhante ao da Hemocromatose Clássica, contudo pode se apresentar em populações mais jovens e com fenótipo mais grave e o início dos sintomas podem ocorrer mais precocemente ^(7,12).

- Hemocromatose Juvenil

É um tipo de Hemocromatose rara que afeta homens e mulheres caucasianos e não caucasianos. Manifesta-se somente em portadores com homozigose existindo dois tipos de hemocromatose juvenil a tipo 2a e a 2b. A HH tipo 2a está relacionada a mutação que ocorre no gene da hemojuvelina e o tipo 2b no qual a mutação ocorre no gene HAMP produtor da hepcidina. Trata-se de uma doença que caracteriza-se pelo rápido acúmulo de ferro no organismo por volta dos 15-20 anos de idade e com comprometimento dos órgãos antes dos 30 anos de idade. O acúmulo de ferro é encontrado primariamente nos hepatócitos e o quadro

clínico pode apresentar hipogonadismo, e complicações cardíacas sendo semelhante a HH clássica^(7,12).

- Hemocromatose Relacionada a Ferroportina

Também chamada de doença da ferroportina ou hemocromatose tipo 4, tem caráter autossômico dominante rara e heterogênea. Essa doença é ocasionada por uma mutação no gene SLC40A1 que codifica uma proteína exportadora do ferro principalmente de macrófagos a Ferroportina. Duas categorias de mutação foram descritas no gene ferroportina que levam á má localização da ferroportina na membrana celular desencadeando o acúmulo de ferro predominantemente dentro dos macrófagos perda da função (doença da ferroportina) e mutações com ganho de função da proteína que se caracteriza por resistência da ferroportina a ação da hepcidina desencadeando a forma clássica de hemocromatose^(7,12).

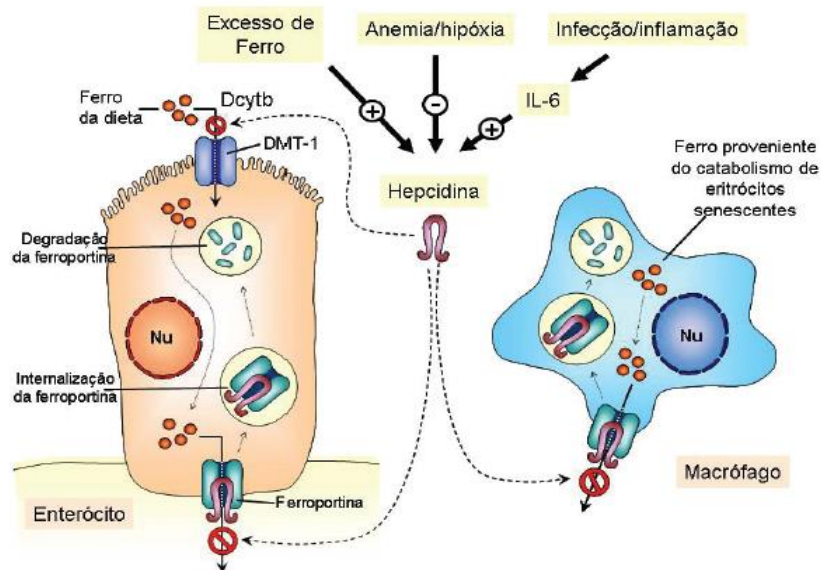
- Hemocromatose Africana

Foi descrita em africanos pela primeira vez em 1929 em Jhannesburgo (África do Sul), inicialmente pensou-se várias causas para a sobrecarga de ferro dentre elas que seria derivada de um defeito metabólico ocasionado pela desnutrição que por sinal é muito freqüente entre africanos. Estudos posteriores revelaram que não havia correlação com mutação no gene HFE indicando que as bases genéticas de hemocromatose hereditária é bem diferente nessa população. Um estudo recente foi realizado chamado de Heirs (Hemochromatosis and Iron Overload Screening) o qual foi realizado nos Estados Unidos e revelou uma relação do gene ferroportina Q248H com os níveis elevados de ferritina sérica em indivíduos africanos. Contudo sobre essa afirmação necessita ser mais apurada através de mais estudos^(7,12).

Hepcidina Versus Sobrecarga de Ferro

Estudos descrevem a hepcidina como “hormônio do ferro” e relatam seu importante papel na homeostase do ferro. A Hepcidina é um peptídeo sintetizado pelo fígado e foi descoberta em 2001 e desde então mudou muito sobre a regulação do metabolismo do ferro. O mecanismo pelo qual a hepcidina regula a homeostase do ferro depende de sua ação em conjunto com outra proteína a ferroportina a qual é responsável pela passagem de ferro de dentro dos entérocitos e macrófagos para a circulação sanguínea, e assim se liga à transferrina onde é transportada até a medula óssea. No caso de alguma alteração nesse peptídeo a hepcidina (Fig.2) pode se ligar a ferroportina causando a degração e limitando a disponibilidade de ferro para a eritropoiese. Contudo no bloqueio ou redução da atividade da hepcidina ocorre aumento da absorção intestinal de ferro e saída de ferro dos macrófagos levando ao seu acúmulo e sobrecarga de ferro para os tecidos^(4,12).

Figura 2: Ação da Hepcidina no metabolismo do ferro. Ao forma complexo com a ferroprtina leva a sua degração. No enterócito o ferro não é transportado para o exterior da célula e a absorção é inibida (figura à esquerda). No macrófago ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para eritropoiese.



Fonte: Adaptado de GROTTTO, Helena Z.W.(2010) ⁽⁴⁾

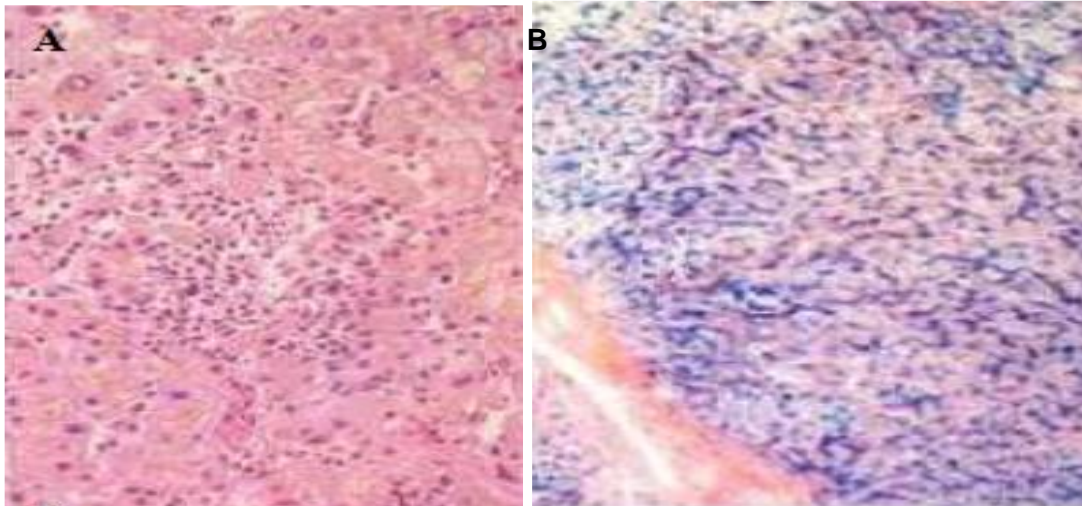
Patogenia

A deficiência de hepcidina é classificada como fator central na HH. Foi descrito um modelo patogênico que demonstra algumas formas de HH colocando a hepcidina em destaque. Desse modo as proteínas reguladoras HFE, Tfr2 e HJV tem função independentes porém complementares na síntese da hepcidina no fígado. Portadores de HH (tipos 1, 2 e 3), possuem uma redução na produção da hepcidina, desencadeando o aumento da absorção intestinal de ferro e da expulsão de ferro dos macrófagos, promovendo um acúmulo progressivo e anormal no organismo⁽⁷⁾. O ferro se torna tóxico para o organismo, quando este é classificado como “ferro livre” não ligado à transferrina. Desse modo quando a capacidade de ferro ultrapassa a capacidade de saturação da transferrina resultando em ferro e a fração redoxi-ativa denominada LPI (labile plasma Iron), aumenta causando lesão celular, uma vez que para o ferro penetrar nas células com mais eficácia e rapidez faz-se necessário a ligação dessa molécula a transferrina. O ferro livre atua como um catalizador, influenciando na reações oxidativas resultando na síntese de radicais superóxidos e radicais hidroxilas livres a transformação do superóxido em H₂O₂ com auxílio da enzima superóxido dismutase a qual ocasiona a peroxidação dos lipídios da membrana de diversas organelas citoplasmáticas e conseqüente dano celular fibrose reativa, esclerose e insuficiência funcional. No caso de portadores de HH verifica-se o aumento da expressão do gene do colágeno, resultando no aumento da produção no interior dos lipócitos hepáticos, os quais gradativamente são modificados por tecido fibroso desencadeando fibrose ^(3,7).

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas podem variar muito de indivíduo para indivíduo, pois ocorre um acúmulo progressivo de ferro levando a um dano estrutural e funcional em várias partes do organismo tais como: hiperpigmentação da pele, problemas cardíacos, lesões articulares, hipogonadismo ou hipotireoidismo e lesões em vários órgãos os mais afetados são fígado (Fig.3) e pâncreas ^(1,9).

Figura 3: Lâmina produzida a partir da biópsia hepática em paciente com Hemocromatose hereditária. A: corada com HE e B: corada com Azul da Prússia (Reação de Perls).



Fonte: Adaptado de Jorge 2003 ⁽⁶⁾.

O quadro clínico da doença costuma se manifestar após um prolongado período de latência podendo ser dividido em três fases: 0 a 20 anos período que não há acúmulo de ferro; 20 a 40 anos já se pode observar um acúmulo de ferro, porém não excessivo e sem dano fisiológico; acima dos 40 anos de idade período em há sobrecarga de ferro e um estoque maior que 10,000µg/g peso podendo levar a danos fisiológicos (fibrose e ou cirrose hepática) ^(1,9).

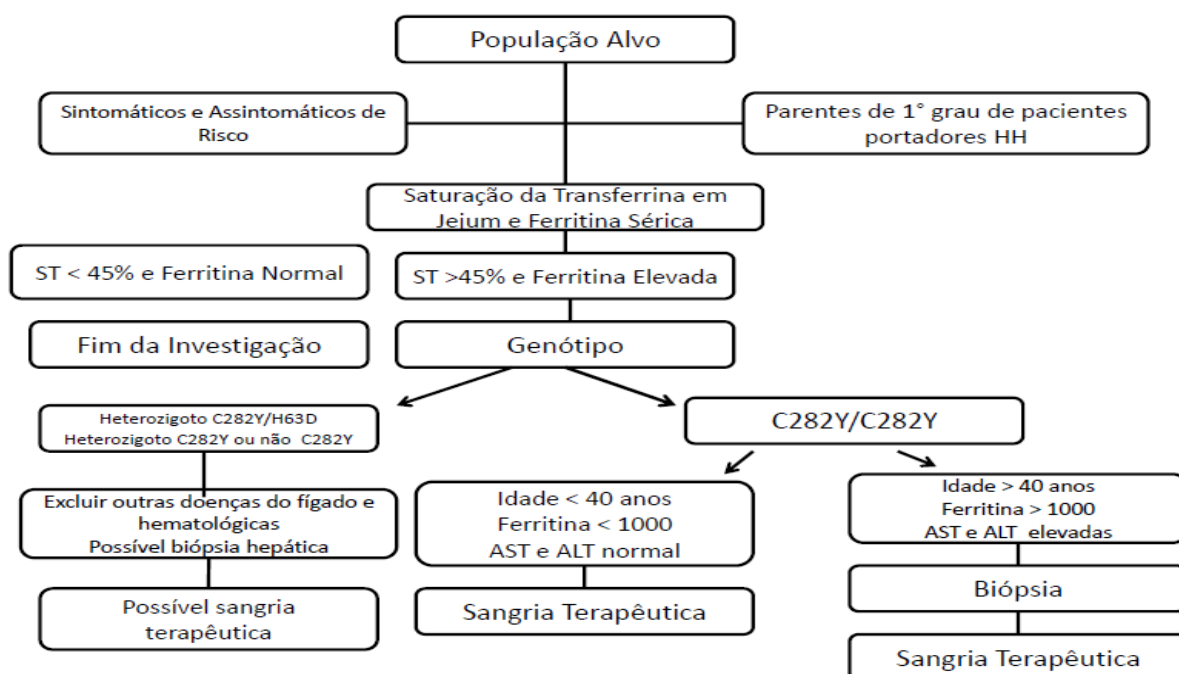
Na maioria dos casos a doença se manifesta por volta da quarta e sexta década de vida, idade na qual pode ser observada uma sobrecarga de 20 a 40g de ferro acumulados ao longo da vida. No caso das mulheres a doença costuma se manifestar de cinco a dez anos mais tarde do que nos homens devido à perda de ferro fisiológica que pode ocorrer durante o menstruação, gestação e amamentação. O sintomas mais referidos são: fadiga, artralgia/artrite, dor abdominal, diminuição da libido, perda de peso, hepatomegalia, hiperpigmentação da pele, hipogonadismo, esplenomegalia, cirrose hepática dentre outros ^(3,9).

Diagnóstico

Existem alguns métodos baseado na presença de sinais e sintomas característicos, a identificação de anormalidade bioquímicos no metabolismo do ferro, e na confirmação da deposição acentuação do metal através da biopsia hepática (Fig.xx), realização de testes genéticos para detecção de mutações na HH (C282Y e H63D), e a ressonância nuclear magnética que recentemente tornou-se um aliado para detecção da sobrecarga de ferro ⁽⁶⁾. No caso dos parâmetros bioquímicos o Ferro Sérico o limite superior para homem é 300µg/L e para mulheres 200µg/L. Valores menores que 500µg/L corresponde a uma sobrecarga moderada e acima de 1.000µg/L sobrecarga grave de ferro. No entanto a Saturação da Transferrina (ST) tem grande importância para detecção precoce, pois é um dos primeiros parâmetros a se elevar na sobrecarga do ferro. Valores acima de 45% para ambos os gêneros pode auxiliar em uma detecção precoce da HH ⁽¹²⁾. No entanto a Saturação da Transferrina é um método importante, pois é um dos primeiros parâmetros que se alteram na sobrecarga de ferro antes mesmo do aparecimento dos sintomas e sinais clínicos. Os Testes moleculares permitem investigar alterações genéticas, onde são pesquisados indivíduos homocigotos (C282Y/ C282Y) ou heterocigotos (C282Y/ H63D). Na biópsia hepática retira-se um pequeno fragmento o qual é corado pelo método histoquímico utilizando-se o azul da Prússia com coloração do ferro não hemínico, permite identificar a deposição do metal e diagnóstico de cirrose, fibrose e lesões malignas ^(11,12). A Ressonância Nuclear Magnética é um método não invasivo, este método analisa a deposição do ferro de modo a quantificação indireta do

conteúdo de ferro em vários órgãos e tem sido utilizado atualmente para diagnóstico e monitoramento do tratamento ⁽¹²⁾. O rastreamento familiar ou screening genético, também tem se tornado uma alternativa. Esse rastreamento genético é indicado para os parentes de primeiro grau (pais, irmãos, filhos) dos indivíduos portadores, em uma faixa etária entre 18 e 30 anos, período em que os testes bioquímicos podem ser indicativos, contudo os prejuízos teciduais ainda são insignificantes. Conseqüentemente, tal estudo tem o objetivo de uma iniciativa de tratamento preventivo e menos desconfortável para o paciente, tendo em vista diminuir os riscos de agravar a doença, prorrogar o seu início ou mesmo evitar sua ocorrência. É sempre importante salientar que o encontro de um certo genótipo determina a susceptibilidade genética e não fecha um diagnóstico clínico para HH, que por sua vez requer análises de função hepática mais apuradas, saturação de transferrina e ferritina, dentre outros mais específicos como AST e ALT ⁽⁷⁾.

Figura 4 : Fluxograma de diagnóstico de hemocromatose hereditária.



Fonte: (Adaptado de JORGE 2003)⁵

Conclusão

Os avanços na avaliação da sobrecarga de ferro atualmente permitem uma análise mais detalhada e precoce dos órgãos afetados. O tratamento precoce e a prevenção permitiram que órgãos importantes como fígado e o coração sejam preservados e são eles os grandes responsáveis pela mortalidade dos pacientes quando se relaciona a essa patologia. Contudo ainda há muito a ser estudado como algumas alterações genéticas que não possuem uma elucidação concreta na literatura bem como a fisiopatologia da doença abordada.

Referências

1. AZEVEDO, Maria Regina Andrade de. **Hematologia Básica: fisiopatologia e diagnóstico laboratorial**. 5.ed.Rio de Janeiro: Revinter,2013.
2. BONINI-DOMINGOS, Claudia R.. Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 28, n. 4, p. 241-242, Dec. 2006 . Acesso em 23 maio 2016.
3. CANCADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010 . Acessado em 24 de maio de 2016.
4. GROTTTO, Helena Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, supl. 2, p. 08-17, June 2010. Acessado em 23 maio 2016.
5. JORGE S.G. Hemocromatose Hereditária. Acessado em 30 de maio de 2016. Disponível < <http://www.hepcentro.com.br/hemocromatose.htm>>
6. LEAL, Francismar Prestes et al. Hemocromatose: Uma atualização de conceitos. **Brazilian Journal of sugery and Clinical Reserch**. Paraná. V.1. n.1. pp. 18 -26. (12/2012 – 02/2013).
7. MARTINELLI, Ana L.C. Hemocromatose Hereditária: muito além do HFE. **Soc. Bras. de Hepatologia**. Acessado em 30 de maio de 2016. Disponível < <http://sbhepatologia.org.br/fasciculos/26.pdf>>
8. PORTO, Graça; OLIVEIRA, Susana; PINTO, Jorge Pereira. Hpcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro. **J Port Gastreterol.**, Lisboa , v. 19, n. 1, p. 26-32, jan. 2012 . Acessado em 23 maio 2016.
9. RESEM, Maria da Graça de Faria Santos. Hemocromatose Hereditária. **J. Bras. de Medicina**. São Paulo. V.101.n.6.pp. 27-33. (nov./dez 2013).
10. SANTOS, Paulo C. J. L. et al . Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 31, n. 3, p. 192-202, 2009 . Acessado em 24 Maio 2016.
11. SOUZA, Aécio Flávio Meirelles de; CARVALHO-FILHO, Roberto J.; CHEBLI, Júlio Fonseca. Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 38, n. 3, p. 194-202, Sept. 2001 . Acesso em 23 maio 2016.
12. ZAGO Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de Hematologia**. 1.ed. São Paulo: Atheneu,2013.