

HEMOCROMATOSE: CARACTERÍSTICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Ibéria Luiz Teodoro

Acadêmica do curso de Pós-Graduação – “Lato-Sensu” em Hematologia e Banco de Sangue

RESUMO

O Ferro é um elemento bastante importante para a atividade celular. Todavia, níveis descompensados do mesmo podem provocar doenças. Quando os níveis de ferro são inferiores ao esperado, estamos na presença de anemia ferropênica, porém quando estes níveis se encontram elevados, estamos diante de um caso de hemocromatose. A hemocromatose é uma doença causada pelo acúmulo de ferro em diferentes órgãos, predominantemente no fígado, ocasionando sua disfunção. A hemocromatose ocorre sob duas formas: hereditária ou primária (HH) e adquirida ou secundária. A primária é causada por mutações no gene HFE onde ocorre redução na síntese de hepcidina, o que leva ao aumento da absorção intestinal de ferro. Dentre as complicações da doença estão incluídas cirrose hepática, diabetes mellitus, hiperpigmentação da pele, atrofia e disfunção do miocárdio. A hemocromatose adquirida pode ser decorrente de uma ingestão excessiva de ferro ou transfusões crônicas de sangue, conseqüente às doenças congênitas ou adquiridas como a anemia hemolítica ou eritropoese ineficaz. O Diagnóstico em pessoas com hemocromatose deve ser feita com exame de sangue como dosagem de ferritina e transferrina e o teste genético hemocromatose (hereditária) e biópsia do órgão acometido o fígado. O tratamento é feito por sangrias e se mostrarem-se inviáveis tratar com drogas quelantes de ferro.

PALAVRAS-CHAVES: hemocromatose, sobrecarga de ferro, quelantes de ferro.

ABSTRACT

Iron is a very important element in cellular activity. However, decompensated levels can cause disease. When iron levels are lower than expected, we have ferropenic anemia, but when these levels are high, we are facing a case of hemochromatosis. Hemochromatosis is a disease caused by the accumulation of iron in different organs, predominantly in the liver, causing its dysfunction. Hemochromatosis occurs in two forms: hereditary/primary (HH) and acquired/secondary. The primary disease is caused by mutations in the HFE gene which leads to a reduction in hepcidin synthesis, causing increased intestinal iron absorption. Among the complications of the disease are liver cirrhosis, diabetes mellitus, hyperpigmentation of the skin, atrophy and myocardial dysfunction. Acquired hemochromatosis may be due to excessive iron intake or chronic blood transfusions, resulting from congenital or acquired diseases such as hemolytic anemia or ineffective erythropoiesis. Diagnosis in people with hemochromatosis should be done with blood tests such as ferritin and transferrin dosage as well as the genetic test for hemochromatosis (hereditary) and biopsy of the organ affected, such as the liver. The treatment is done by bleedings and if it proves impracticable, treat with iron chelating drugs.

KEYWORDS: hemochromatosis, iron overload, iron chelators.

INTRODUÇÃO

O ferro é um mineral utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes. O ferro da dieta é encontrado sob duas formas: orgânica e inorgânica. Uma dieta normal contém de 13 mg a 18 mg de ferro, dos quais somente 1 mg a 2 mg serão absorvidos. O ferro é vital para a homeostase celular. A sua habilidade em aceitar e doar elétrons o torna imprescindível para diversas reações biológicas. É componente essencial para a formação da molécula heme e participa da formação de diversas proteínas. (GROTTO,2010).

Na forma de hemoproteína, é fundamental para o transporte de oxigênio, geração de energia celular e detoxificação. O heme é sintetizado em todas as células nucleadas, sendo que a maior quantidade é produzida pelo tecido eritroide. Sua síntese é controlada por mecanismos enzimáticos e de degradação, e esse controle tem que ser rigoroso, uma vez que o excesso de ferro irá reagir com o oxigênio gerando radicais hidroxil e ânions superóxidos (reação de Fenton). A ação desses radicais sobre proteínas lípidos e DNA causa grave lesões celulares e teciduais (GROTTO, 2010).

Normalmente, o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidermais ou sangramento menstrual. O organismo não possui um mecanismo específico para eliminar o excesso de ferro absorvido ou acumulado após a reciclagem do ferro pelos macrófagos. Assim, o controle do equilíbrio do ferro requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque (SANTOS, et al 2009; GROTTO, 2008).

A hepcidina é um hormônio peptídico circulante composto por 25 aminoácidos, sintetizada no fígado e detectável no sangue e na urina. Como o principal regulador sistêmico da homeostase do ferro, a hepcidina coordena a utilização e armazenamento deste mineral no organismo. Atua na inibição da absorção intestinal e na liberação do ferro por macrófagos e enterócitos, sendo o mediador no ciclo da absorção do ferro entre o fígado e o intestino. A deficiência da hepcidina provoca o aumento do ferro da hemocromatose hereditária (LEMOS et al, 2010).

A hemocromatose é uma doença causada pelo acúmulo de ferro em diferentes órgãos, predominantemente no fígado, ocasionando sua disfunção. A

hemocromatose ocorre sob duas formas: hereditária ou primária (HH) e adquirida ou secundária. A hemocromatose secundária pode ser decorrente de uma ingestão excessiva de ferro ou transfusões crônicas de sangue, já a HH é causada por mutações no gene HFE. Dentre as complicações da doença estão incluídas: cirrose hepática, diabetes mellitus, hiperpigmentação da pele, atrofia e disfunção do miocárdio (WAHIBRINK et al, 2016).

Caracterização da Hemocromatose

A hemocromatose (do grego haima = sangue e chromatós = cor) recebeu essa denominação em 1889 por Von Recklinghausen. No entanto, no início do século XIX, Trousseau e Troisier já haviam descrito a síndrome clínica caracterizada por cirrose hepática, diabetes mellitus e hiperpigmentação da pele, constatando que era causada por acúmulo de ferro em diferentes órgãos. Nos pacientes com hemocromatose hereditária ocorre redução na síntese de hepcidina, o que leva ao aumento da absorção intestinal de ferro e liberação do ferro dos macrófagos, ocasionando seu acúmulo progressivo e prejudicial ao organismo (Negri, 2013).

A magnitude do déficit de hepcidina depende da mutação específica. Mutações em quatro diferentes genes foram identificadas como causadoras da hemocromatose hereditária. Elas incluem o gene da hepcidina HAMP e genes de proteínas que são necessários para a expressão da hepcidina, como a hemojuvelina, o receptor 2 da transferrina e HFE. A maior ocorrência de sobrecarga de ferro em homens homocigotos C282Y é atribuída à inexistência de perda de sangue pela menstruação em comparação com as mulheres, cuja acumulação de ferro é, portanto, mais lenta (NEGRI, 2013).

A forma adquirida está relacionada com doenças pré-existentes, congênitas, ou adquiridas, que requerem múltiplas transfusões sanguíneas e a fatores ambientais como o consumo excessivo de bebida alcoólica. Destacam que os principais fatores capazes de contribuir com uma progressão mais rápida da doença são: sexo masculino, excesso álcool, infecção pelo vírus B ou C da hepatite, anemias hemolíticas crônicas (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária), excesso de vitamina c e medicamentos com ferro, aparecimento da porfiria cutânea tardia e mutação concomitante de outro gene envolvido no metabolismo do ferro (WAHIBRINK et al, 2016).

Hemocromatose Hereditária (HH)

A causa da hemocromatose são mutações no gene HFE, que está localizado próximo à região dos genes HLA. Estão descritas mais de 30 mutações no gene HFE. O gene HFE é composto por sete éxons que transcrevem um RNA mensageiro de 4,2 Kb e que traduz em uma proteína com 343 aminoácidos. A mutação mais comum em indivíduos com hemocromatose é a troca de um nucleotídeo na posição 845, troca de guanina por adenina: 845G→A no éxon4, o que acarreta a troca da cisteína por tirosina na posição 282 da proteína. A segunda mutação mais comum é a troca de um nucleotídeo na posição 187, na qual ocorre a troca de uma citosina por guanina (187C→G) no éxon2. Na proteína, ocorre a troca da histidina por aspartato na posição 63, e a mutação é chamada de H63D. As mutações que causam o quadro clínico de hemocromatose fazem com que haja perda do mecanismo regulatório de absorção do ferro, que passa a ser absorvido em quantidades aumentadas. A absorção aumentada durante muito tempo determina que os estoques de ferro fiquem plenos, e o ferro começa a aparecer na circulação na forma livre com conseqüente depósito em órgão como fígado, pâncreas, coração, baço e hipófise. A lesão celular causada pelo ferro deve-se ao fato de ele catalisar a conversão do peróxido de hidrogênio e ânion superóxido em radicais livres, como o radical hidroxil. Este radical (hidroxil) tem uma ação lesiva direta sobre o DNA, ácido hialurônico, e faz a peroxidação dos lipídeos de membrana e lisossomos, levando à lise celular (SILVA, et al, 2016).

Existem alguns subtipos de hemocromatose descritos. A hemocromatose do tipo 1, ou hemocromatose hereditária, é causada por mutação no gene HFE e é o subtipo mais comum em termos de prevalência e sintomas clínicos. A hemocromatose subtipo2 ou juvenil, é rara e de herança autossômica recessiva e apresenta um aumento progressivo de ferro na segunda e terceira década de vida. A hemocromatose subtipo 3, também de herança autossômica recessiva, foi descrita no sul da Itália. As mutações no gene HFE são mais comuns em populações caucasóides. A prevalência mundial da hemocromatose hereditária na faixa etária entre 18 a 70 anos está entre 1,5 a 3 indivíduos para cada 1.000. A homozigose para a mutação C282y está presente em 60 a 100% dos pacientes caucasóides clinicamente diagnosticados com hemocromatose hereditária. A mutação H63D é mais comum, mas só ocorre na razão de 3:1 entre homens e mulheres que, devido à

perda fisiológica de ferro durante a menstruação, gestação e lactação, apresentam manifestações mais sutis e tardias. Geralmente, a doença se manifesta pós os 40 anos em homens e após os 50 anos em mulheres; dificilmente os sintomas clínicos se manifestam antes dos 20 anos (SILVA, et al, 2016).

Hemocromatose Adquirida

A sobrecarga de ferro adquirida pode ser consequente às doenças congênitas ou adquiridas como a anemia hemolítica ou eritropoese ineficaz, cujo tratamento requer múltiplas transfusões sanguíneas, como é o caso da talassemia alfa e beta maior, da anemia falciforme e da síndrome mielodisplásica, e, ainda, das doenças hematológicas (anemia sideroblástica, anemia de Fanconi) e das doenças hepáticas (hepatite C, esteatose hepática não alcoólica, uso abusivo de bebidas alcoólicas). A ingestão excessiva de ferro, alcoolismo, e doença hepática crônica também estão associadas à presença de hemocromatose. As causas da sobrecarga de ferro adquirida resultam em interferência nas vias regulatórias de ferro ou diretamente no aumento de seu estoque no organismo. Considerando o caso das transfusões frequentes, verifica-se que uma unidade de concentrado de hemácias contém aproximadamente 200 a 250 mg de ferro e isto pode acarretar numa sobrecarga de ferro (WAHIBRINK et al, 2016).

DIAGNÓSTICO

Para chegar a um diagnóstico da hemocromatose o médico deverá prescrever exames clínico e laboratorial. Os exames de sangue ferritina sérica e transferrina e, quando necessário, exames de imagens como uma biópsia do fígado podem ser confirmatórios.

Diagnóstico Clínico

O portador de sobrecarga de ferro permanece assintomático enquanto os níveis de ferro acumulado não são superiores a 60 g. Na medida em que há progressivo acúmulo de ferro, ocorre a deposição em diversos tecidos, dando origem aos sinais e sintomas clínicos. A coloração bronzeada da pele é um dos primeiros sinais. Anormalidades endócrinas incluem diabetes mellito e hipogonadismo (deficiência de testosterona). Depósito hepático resulta em

hepatopatia crônica, podendo evoluir para cirrose e risco aumentado de hepatocarcinoma. Acometimento cardíaco usualmente se manifesta por arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva. Dores articulares e abdominal, fadiga e perda ponderal também podem estar presentes (Negri, 2013).

Exames laboratoriais

A dosagem de ferritina sérica é utilizada em todos os diagnósticos das hemocromatose, mesmo hoje em dia sendo utilizados outros recursos tais como ressonância magnética, a dosagem da ferritina é o sistema mais usado para diagnosticar a sobrecarga. O Diagnóstico em pessoas com hemocromatose deve ser com exame de sangue de ferritina e transferrina e o teste genético a fim de saber se a forma desenvolvida no organismo é a HH (hemocromatose hereditária). O CFR (concentração de ferro hepático) se dá através de uma biopsia do órgão. A secundária é diagnosticada após doenças adquiridas como anemias hemolíticas ou eritropoiese ineficaz que uma das formas de tratamento são as transfusões de hemácias (exp.: anemia falciforme entre outras) (CANÇADO, et al, 2010).

TRATAMENTO

Para tratar a Hemocromatose um dos procedimentos usados é a remoção de ferro do organismo feita com sangrias, em serviços de Hemoterapia. O sangue removido nas sessões de tratamento (se negativo para as infecções regulamentares) em todo o mundo é rotineiramente usado para transfusão; menos no Brasil, onde é descartado, por inexplicável regulamento da Anvisa. Cada sangria de 450 – 500 ml remove cerca de 200 a 250 mg de ferro (FAILACE, et al, 2015)

Se sangrias se mostrarem inviáveis, tratar com drogas quelantes de ferro. Drogas quelantes de ferro descrita no tratamento de talassemia maior, embora menos eficazes, são usadas em pacientes que não tolerarem sangrias ou que tenham grande dificuldade de acesso venoso de ferro descrita no tratamento de talassemia maior, embora menos eficazes, são usadas em pacientes que não tolerarem sangrias ou que tenham grande dificuldade de acesso venoso (FAILACE, et al, 2015).

Principais características dos agentes quelantes de ferro disponíveis no Brasil: Variável FÁRMACO Desferroxamina Deferiprona Deferasirox Proporção

Quelante: ferro 1:1 3:1 2:1 Dose habitual 20 a 60 mg/kg/dia 75 mg/kg/dia 20 a 30 mg/kg/dia, Via e periodicidade de administração Subcutânea (ou intravenosa), durante 8 a 12 horas, 5 a 7 dias por semana Oral, 3 vezes por dia Oral, uma vez por dia, Meia vida plasmática 20 a 30 minutos < 2 horas 8 a 16 horas. Excreção Renal e hepática Renal Hepatobiliar Eventos adversos Reações cutâneas no local de aplicação, retardo de crescimento, alterações oftalmológicas, auditivas, ósseas, e neurológicas Transtornos gastrintestinais, neutropenia e agranulocitose, artralgia e artrite, elevação das enzimas hepáticas, redução de zinco Transtornos gastrintestinais, erupções cutâneas, elevação leve da creatinina sérica, elevação das enzimas hepáticas Condições de Registro no Brasil Aprovada em todas as condições de sobrecarga de ferro e intoxicação por alumínio aprovada somente para pacientes com talassemia beta maior* que não toleraram ou não obtiveram resposta adequada ao DFO Aprovada para pacientes** com talassemia beta maior, doença falciforme, síndrome mielodisplásica e outras anemias hereditárias ou adquiridas com sobrecarga de ferro *para pacientes com mais de 6 anos de idade; **para pacientes com mais de 2 anos de idade (Grotto, 2010).

CONCLUSÃO

A Hemocromatose caracteriza-se pelo acúmulo de ferro nos tecidos. Esse aumento ocorre quando o suprimento de ferro excede a necessidade do organismo. O ferro em excesso pode acumular-se em diferentes tecidos e causar lesões graves como cirrose hepática, diabetes mellitus, hiperpigmentação da pele, atrofia e disfunção do miocárdio.

Os tecidos mais acometidos são: coração, fígado e pâncreas. Ela apresenta em duas formas: primária (HH) ou secundária.

O diagnóstico precoce da HH e secundária a pronta instituição do tratamento são capazes de prevenir o aparecimento de complicações orgânicas graves, e mesmo nos indivíduos com algum grau de disfunção orgânica, podem reverter ou impedir sua progressão. O tratamento, se iniciado antes do desenvolvimento da cirrose hepática, confere aos pacientes com HH e secundária sobrevida semelhante à dos indivíduos da população geral.

BIBLIOGRAFIA

GROTTO, H.Z.W. **Fisiologia e metabolismo do ferro**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 32, 08-17, 2010.

GROTTO, H.et al. **Metabolismo do Ferro**: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia, v.30, n.5. p.390-397,2008.

LEMOS ADR, Ismael LAS, Boato CCM, Borges MTF, Rondó PHDC. **A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro**. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(5):596-9.

WAHLBRINK D, Claudete REMPEL, Claudete MORESCHI, João B.P.R. **Saúde** (Santa Maria). Suplemento – Artigos de revisão, p.25-36, julho 2016.

NEGRI, J.L. **Metabolismo do ferro e eritropoiese**. Revista A.C&T Científica.v.n.10.2013.

SILVA, H. (et al.). **Hematologia laboratorial**: teoria e procedimentos. Porto Alegre:Artmed 2016.

CANÇADO e CHIATTONE. **Visão Atual da Hemocromatose hereditária**. Revista hematomol. hemoter. v 32(6):469-475.2010.

FAILACE, R. (et al.). Hemograma: manual de interpretação/ - 6. Ed.- Porto Alegre: Artmed; 2015.

Rev. Bras. Hematol. Hemoter. Vol.32 supl. 2 São Paulo June 2010 Epub May 14, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000050>>. Acesso em: 04/06/2020.