HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Pâmella Reis Cunha[1]

Resumo

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva que acomete principalmente a população caucasiana, geralmente após os 40 anos de idade, é caracterizada pelo aumento de ferro em tecidos e órgãos e pelo aumento do ferro circulante, levando a disfunções metabólicas importantes, dependendo do tipo de mutação apresentada. Com modificações em sua expressão, o gene HFE pode sintetizar maior ou menor quantidade do transportador DMT-1, responsável pela absorção intestinal do ferro. O quadro clínico da HH é bastante variável, insidioso e dependente do acúmulo de ferro, que ocorre lenta e progressivamente por várias décadas. Então, começam a surgir os primeiros sintomas que são em sua maioria inespecíficos e não apontam para nenhum órgão ou sistema e por isso, o diagnóstico de hemocromatose requer um alto índice de suspeita.

Palavras-Chave: Hemocromatose hereditária; Sobrecarga de ferro; Gene HFE.

Abstract

Hereditary hemochromatosis (HH) is an recessive autosomic pathology that mainly affects the Caucasian population, usually after 40 years of age, is characterized by increased iron in tissues and organs and increase the circulating iron, leading to important metabolic disorders, depending on the type of mutation appears. With changes in its expression, the HFE gene can synthesize greater or lesser amount of DMT-1 transporter responsible for intestinal absorption of iron. The clinical picture of HH is quite variable, and dependent on the insidious accumulation of iron, which occurs slowly and steadily for several decades. So the emergence of the first symptoms are mostly nonspecific and do not point to any organ or system and therefore the diagnosis of hemochromatosis requires a high index of suspicion.

Keywords: Hereditary hemochromatosis; Overload iron; HFE Gene.

Introdução

A Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva originada por mutações no gene HFE, que produz a proteína HFE (DMT-1). Acomete principalmente a população caucasiana, geralmente após os 40 anos de idade, altera os processos metabólicos

[1] Biologa e aluna do curso de pós-graduação em Hematologia e Banco de Sangue (março de 2009 a abril de 2010) – Academia de Ciência e Tecnologia - Instituto Naoum. E-mail: pamellarc@ig.com.br Endereço para correspondência: Av. Presidente Kennedy nº 1213 aptº 201, Ano Bom, CEP: 27.323-641- Barra Mansa-RJ.

do ferro no organismo, prejudicando sua eliminação e levando ao acúmulo em órgãos vitais, tais como fígado, coração e hipófise.

A patologia desta doença pode ser originada por três mutações no gene HFE, descoberto em 1996 por Feder e colaboradores. As duas primeiras mutações identificadas foram a C282Y e H63D, uma terceira mutação, S65C, foi encontrada depois e é menos freqüente que as demais. A prevalência das mutações do gene HFE difere conforme os grupos étnicos e há discordância entre a freqüência dos genótipos e a apresentação clínica da HH devido à penetrância incompleta destas mutações, principalmente da C282Y. Isso dificulta predizer exatamente o risco que cada genótipo representa para a ocorrência da sobrecarga de ferro.

O quadro clínico da HH é bastante variável, insidioso e dependente do acúmulo de ferro, que ocorre lenta e progressivamente por várias décadas. A maioria dos doentes torna-se sintomática entre a terceira e quinta décadas de vida, sendo nas mulheres, as manifestações clínicas observadas 5 a 10 anos mais tarde que no homem, por causa das perdas sanguíneas fisiológicas que ocorrem durante os períodos menstrual e gestacional, e da lactação.

Neste trabalho pretendo mostrar uma revisão literária apresentando os caminhos do ferro no organismo e as implicações de seu acúmulo no organismo, bem como a descrição do gene HFE e suas mutações, investigação laboratorial e diagnóstico.

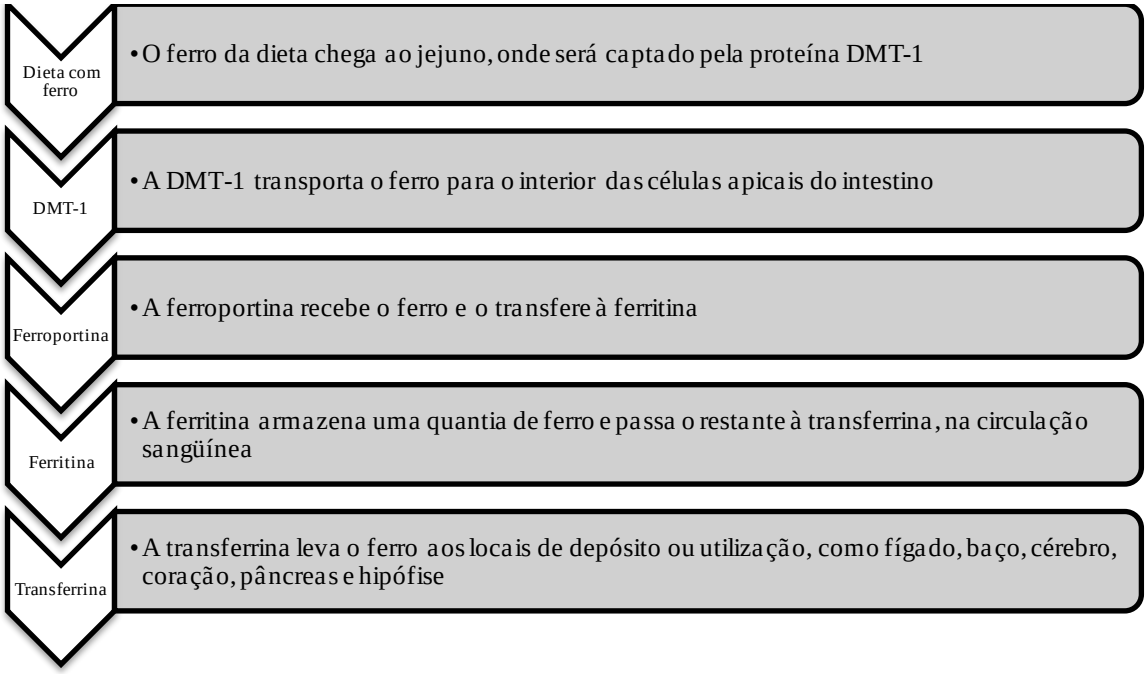
Metabolismo normal do ferro

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.

A dependência crítica do organismo humano pelo ferro fez com que os organismos superiores desenvolvessem, durante o processo de evolução natural, mecanismos elaborados que permitissem absorção eficiente, transporte e distribuição, armazenamento e conservação do ferro no organismo.

Assim como outros elementos adquiridos na alimentação, o ferro apresenta um ciclo completo, incluindo a reutilização, com perdas mínimas. A partir da ingestão, o ferro é absorvido na região do jejuno, transportado pela proteína DMT-1 (Transportador de Metal Divalente 1, na sigla em inglês) ou também denominada proteína HFE para o interior das células apicais do intestino, onde se fixa à proteína ferroportina. Essa proteína passa o ferro para a ferritina e então para a transferrina, que o leva aos eritroblastos na medula óssea ou outros alvos de interesse.

Figura 1: Esquema do metabolismo normal do ferro, com presença da proteína DMT-1.



Fonte: Calsavara e Fiorini (2008)

O RNAm da proteína transportadora DMT-1 tem um tipo de "sensor férrico", que aumenta ou diminui sua expressão conforme a disponiabilidade e necessidade de ferro para organismo.

Sobrecarga de ferro

A quantidade de ferro no adulto normal varia entre 1,5 e 3g, correspondendo a cerca de 35 e 45mg de ferro por Kg de peso corporal na mulher e no homem, respectivamente.

A capacidade do organismo de armazenar o ferro serve a duas finalidades, prover reserva interna, que possa ser mobilizada quando a necessidade de ferro exceder a oferecida pela dieta e, proteger o organismo dos efeitos tóxicos do ferro livre quando a quantidade de ferro absorvida exceder as quantidades perdidas e as necessárias para a síntese de compostos funcionais de ferro.

Fisiologicamente, o organismo humano não é capaz de aumentar a excreção de ferro, mesmo em condições de sobrecarga desse metal.

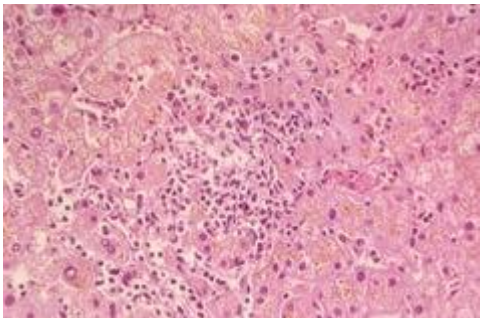
O termo sobrecarga de ferro, refere-se ao acúmulo excessivo do ferro no organismo e, nessa condição, a quantidade de ferro ultrapassa o valor de 5g, podendo chegar a mais de 40g.

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 (HH), consumo excessivo de ferro através da dieta e freqüentes transfusões sanguíneas, requeridas para o tratamento de alguns tipos de anemias.

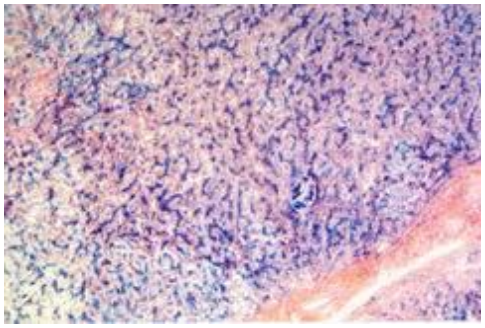
Neste texto iremos abordar somente a Hemocromatose Hereditária (HH).

Figura 2: Biopsia hepática com hemocromatose, corada com HE



Fonte: Jorge (2006)

Figura 3: Biopsia hepática com hemocromatose, corada com Perls



Fonte: Jorge (2006)

Na Figura 2, corada com HE observa-se o ferro como granulações alaranjadas, já na Figura 3, corada com Perls, o ferro aparece azul.

Hemocromatose hereditária

A HH é uma doença autossômica recessiva originada por mutações no gene HFE, que produz a proteína HFE (DMT-1). Acomete principalmente a população caucasiana, geralmente após os 40 anos de idade, altera os processos metabólicos do ferro no organismo, prejudicando sua eliminação e levando ao acúmulo em órgãos vitais, tais como fígado, coração e hipófise.

Gene HFE

O gene HFE, responsável pela hemocromatose, localiza-se no braço curto do cromossomo 6 (posição 6p 21.3), associado ao complexo de histocompatibilidade (HLA-A)

Em 1996 as bases moleculares da HH começaram a ser esclarecidas através da clonagem do gene HFE.

A proteína HFE é expressa na maioria das células do organismo, exceto no cérebro e localiza-se principalmente na membrana basolateral da células das criptas duodenais. Participa da regulação da afinidade do receptor de transferrina, que está presente em vários tipos celulares. Uma vez sintetizada, a proteína DMT-1 forma um complexo com a β2-microglobulina e é assim transportada para a superfície da célula onde se fixa em proximidade com o receptor da transferrina. Seu papel é de regular a afinidade do receptor de transferrina, controlando assim a quantidade de ferro que é captado por cada célula.

Proteína DMT-1 mutante e absorção intestinal de ferro

A proteína DMT-1 mutante não é capaz de se ligar adequadamente ao receptor da transferrina causando diminuição da entrada de ferro nas células da cripta intestinal, não obstante o aumento da saturação da transferrina.

A redução da concentração intracitoplasmática do ferro das células da cripta duodenal promove aumento da afinidade de ligação das proteínas reguladoras do ferro ao elemento responsivo ao ferro ocasionando maior transcrição de RNAm da DMT-1 com conseqüente aumento da síntese dessa proteína na membrana apical dos enterócitos do vilo duodenal, o que ocasiona aumento da absorção intestinal de ferro e acúmulo progressivo desse metal no organismo.

Variantes do gene HFE

A patologia desta doença pode ser originada por três mutações no gene HFE, descoberto em 1996 por Feder e colaboradores. As duas primeiras mutações identificadas foram a C282Y e H63D, uma terceira mutação, S65C, foi encontrada depois e é menos freqüente que as demais.

C282Y

A mutação C282Y, no exon 4, consiste em uma transição de guanina (G) para adenina (A) no nucleotídeo 845, que determina a substituição de cisteína (C) por tirosina (Y) no aminoácido 282. Vários estudos afirmam que tal mutação inviabiliza a interação existente

entre HFE, transferrina e β2-microglobulina, uma vez que prejudica a expressão de DMT-1 na superfície celular e, portanto, a associação à β2-microglobulina, além de eliminar o sítio de ligação de DMT-1 com o receptor de transferrina, levando à menor captação de ferro pela transferrina nas criptas duodenais e, em conseqüência, à maior absorção e também depósito de ferro pelo organismo. Estes dados dão respaldos aos achados clínicos que os homozigotos C282Y têm 2 vezes mais chance de apresentar distúrbios hepáticos. A mutação C282Y em heterozigose compromete parcialmente a interação entre proteína DMT-1 e receptor da transferrina e, portanto, esses pacientes podem desenvolver sobrecarga de ferro.

H63D

Uma transversão de citidina (C) para guanina (G) no nucleotídeo 187 reflete na substituição de histidina por ácido aspártico (D) no aminoácido 63, o que determina a mutação H63D, cujo resultado é a alteração da conformação da proteína DMT-1, minimizando sua afinidade de ligação à transferrina. Geralmente está associado a formas brandas de HH.

S65C

A mutação S65C, mais recentemente relatada e também relacionada à HH de menor gravidade, provém da conversão do aminoácido serina (S) na posição 65 por cisteína (C), devido à transversão do nucleotídeo adenina (A) para timidina (T), na posição 193 do gene HFE. Encontra-se em cerca de 1,4 % da população brasileira, enquanto está presente em 0,5 a 3% dos caucasianos.

Embora essa mutação seja considerada um polimorfismo benigno, o genótipo heterozigoto para as duas mutações (C282Y / S65C) tem sido implicado com maior risco de desenvolvimento de hemocromatose.

Outros genes relacionados à hemocromatose hereditária

Sete a 21% dos doentes com HH não possuem nenhuma das principais mutações do gene HFE (C282Y, H63D e S65C), indicando a existência de mutações em outros genes envolvidos no metabolismo de ferro e relacionados na patogênese da HH.

Os principais genes não relacionados ao HFE ou condições patológicas associadas à HH são: receptor da transferrina 2, proteína DMT-1, ferroportina, ferritina, hemocromatose juvenil, aceruloplasminemia, atrasnferrinemia congênita, hemocromatose neonatal e sobrecarga africana de ferro.

Genótipo *versus* fenótipo

Grande parte dos estudos realizados nas diversas populações mundiais aponta a C282Y como a principal mutação responsável pela HH, cuja freqüência é influenciada por variáveis étnicas e raciais. Em homozigose, está presente em 0,44% na população branca; 0,027 nos hispânicos; e 0,014% nos negros. No entanto, o genótipo homozigoto ocorre em 85 a 100% dos pacientes caucasianos com HH e em 60% dos mediterrâneos, enquanto o caráter heterozigoto é responsável por 3 – 5% dos casos em caucasianos. Embora a freqüência de homozigotos C282Y seja de aproximadamente de 0,5 % na população européia, a HH é bem menos freqüente, devido à penetrância deste genótipo ser bastante baixa. Estudos populacionais das mutações do gene HFE indicam que a freqüência alélica da C282Y é 3 a 8 vezes menor em brasileiros que na população norte européia, enquanto essas duas populações têm freqüências similares para H63D.

Formas mais brandas de HH estão relacionadas à presença das variações H63D e S65C, enquanto o estado heterozigoto de uma delas acompanhado da C282Y potencializam o risco de desenvolvimento de HH.

Adicionalmente, a expressão fenotípica da HH também é modulada por vários fatores, como hábitos alimentares (alimentos ricos em ferro, como carnes), variações hormonais (gravidez, menopausa, menstruação e métodos contraceptivos), presença de perda sanguínea, doação de sangue, alcoolismo, hepatites, anemia hemolítica, atividade das proteínas metabolizadoras do heme, níveis circulantes de hepcidina e distúrbios na absorção intestinal. Em síntese, a manifestação clínica da HH está baseada em características hereditárias, sexo, idade e dieta. Logo, o entendimento mais apurado sobre a influência desses fatores sob o progresso clínico da HH é fundamental para a análise do risco individual de desenvolver a doença.

A prevalência das mutações do gene HFE difere conforme os grupos étnicos e há discordância entre a freqüência dos genótipos e a apresentação clínica da HH devido à penetrância incompleta destas mutações, principalmente da C282Y. Isso dificulta predizer exatamente o risco que cada genótipo representa para a ocorrência da sobrecarga de ferro.

Manifestações clínicas

O quadro clínico da HH é bastante variável, insidioso e dependente do acúmulo de ferro, que ocorre lenta e progressivamente por várias décadas. A maioria dos doentes torna-se sintomática entre a terceira e quinta décadas de vida, sendo nas mulheres, as manifestações clínicas observadas 5 a 10 anos mais tarde que no homem, por causa das perdas sanguíneas fisiológicas que ocorrem durante os períodos menstrual e gestacional, e da lactação.

Após longo período assintomático, os sintomas inicias são geralmente inespecíficos sendo os mais referidos: fadiga (70 a 80%), artralgia/artrite (40 a 50%), dor abdominal (20 a 60%), diminuição da libido ou impotência sexual (20 a 50%), perda de peso (10 a 50%). Os sinais clínicos mais comuns ao diagnóstico são: hepatomegalia (50 a 90 %), hiperpigmentação da pele (30 a 80%), hipogonadismo (20 a 50%) e artropatia (70%).

Com o decorrer do tempo, outros sintomas e sinais somam-se àqueles como: esplenomegalia, diabetes melito e cirrose hepática.

Os sintomas e sinais ao diagnóstico podem variar de acordo com o sexo, sendo mais freqüente a observação de fadiga, artralgia e hiperpigmentação da pele nas mulheres, bem como aumento das transaminases, hepatomegalia e impotência sexual nos homens.

O quadro clínico clássico de HH, caracterizado por cirrose hepática, diabetes melito e melanodermia, é cada vez menos freqüentemente encontrado, ao passo que o número de doentes diagnosticados pela detecção de alterações bioquímicas ou moleculares é cada vez maior.

Tabela 1 - Principais fatores moduladores da expressão clínica no doente com Hemocromatose Hereditária

FATORES DESFAVORÁVEIS	FATORES FAVORÁVEIS
Sexo masculino	Sexo feminino
Consumo excessivo de bebida alcoólica	Gestação e lactação
Infecção pelo vírus B ou C da hepatite	Perda crônica de sangue (fisiológica: gestação e menstruação; patológica: sangramento gastrointestinal secundário à doença inflamatória, angiodisplasia, doença parasitária)
Anemia hemolítica crônica (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária)	Tanatos, fitatos, oxalatos, cálcio e fosfato (diminuem a absorção intestinal de ferro)
Consumo excessivo de medicamentos com ferro, vitamina C ou administração parental de ferro	Doação de sangue
Porfiria cutânea tardia	
Mutação de genes envolvidos no metabolismo do ferro (ferroportina, receptor da transferrina, proteína DMT-1, ferritina, hefaestina, ceruloplasmina, hepcidina)	

Fonte: Cansado (2006)

Diagnóstico e investigação

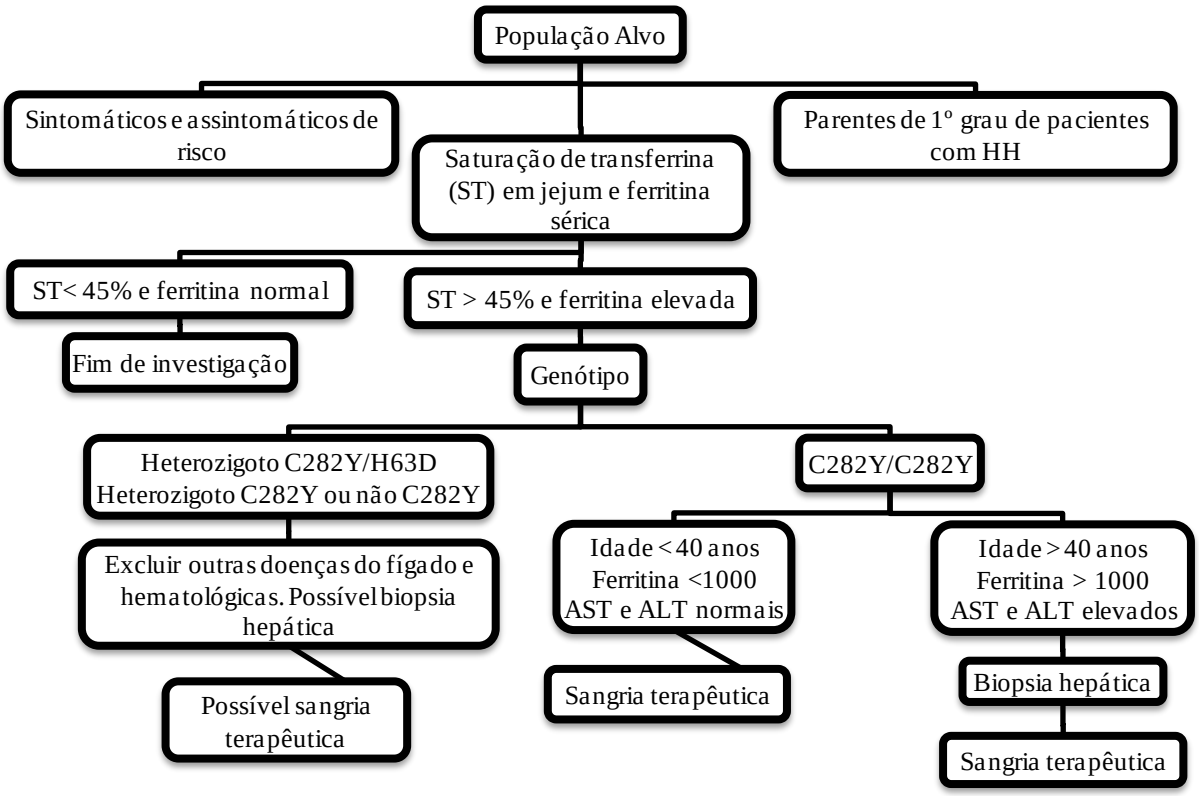
O diagnóstico de hemocromatose requer um alto índice de suspeita. Em algumas situações clínicas este diagnóstico deve ser perseguido como:

- indivíduos sintomáticos com características clínicas sugestivas de sobrecarga de ferro;
- indivíduos assintomáticos com alteração dos marcadores de sobrecarga de ferro;
- parentes assintomáticos de pacientes com hemocromatose hereditária.

A primeira manifestação é a elevação na saturação de transferrina, que representa o transporte do excesso de ferro. Quando o ferro se acumula no tecido, a concentração de ferritina aumenta de modo linear com os estoques corporais de ferro.

É importante ressaltar, que atualmente a detecção da hemocromatose tem se desviado de um foco de sinais e sintomas avançados para uma ênfase nos resultados anormais dos estudos do ferro.

Fluxograma 1: Fluxograma para diagnóstico da Hemocromatose



Fonte: Jorge (2006)

Testes bioquímicos

A saturação de transferrina se expressa pela concentração sérica de ferro dividida pela capacidade de ligação do ferro e multiplicada por 100. A saturação de 45% é usada como limiar, uma vez que este valor identifica 98% das pessoas afetadas com poucos falsos positivos. Esta é a alteração fenotípica mais precoce da hemocromatose.

Se o paciente tem a saturação de transferrina normal, nenhum seguimento é necessário.

Se a saturação de transferrina estiver acima de 45% em mais de um teste e sem outra causa evidente, a hemocromatose deve ser considerada e o próximo passo consiste em checar os estoques corporais de ferro através da dosagem da ferritina.

A ferritina sérica é um dos parâmetros laboratoriais mais importantes na avaliação dos depósitos de ferro do organismo. Para sua determinação, utiliza-se método quantitativo, reprodutível, sensível e de fácil realização. Estima-se que 1ng/mL de ferritina corresponde a aproximadamente 10mg de ferro de depósito e a concentração média da ferritina no homem é, quase sempre, três vezes maior que na mulher no período pré-menopausa.

Como a ferritina sérica é uma proteína de fase aguda, a dosagem conjunta da proteína C reativa e VHS ajuda a afastar outras causas para a elevação da ferritina.

Quando ambas, saturação de transferrina e ferritina, estão elevadas, o principal diagnóstico é hemocromatose por sobrecarga de ferro. A saturação de transferrina acima de 55% associada à ferritina sérica acima de 200mg/l em mulheres pré-menopausa e de 300mg/l em homens ou mulheres pós-menopausa indicam sobrecarga de ferro.

Biópsia hepática

O papel da biópsia hepática após a descoberta do gen HFE e suas mutações tem se tornado controverso. Antes da identificação das mutações, a biópsia era fundamental para o diagnóstico definitivo de hemocromatose. Entretanto, atualmente, o dignóstico pode ser feito com precisão com o teste genético, especialmente para pacientes com elevação da saturação de transferrina e da ferritina e com história familiar positiva.

Testes genéticos

A função dos testes de DNA para as mutações está sob investigação e rastreamento de toda população ainda é considerado prematuro.

Os teste genéticos para o gen da mutação da hemocromatose podem ter uma importante função para confirmar o diagnóstico de hemocromatose, particularmente nos pacientes jovens detectados através de programas de rastreamento.

É indicado em todos os parentes de primeiro grau de pacientes com hemocromatose, em pacientes com evidências bioquímicas ou histológicas de sobrecarga de ferro, em pacientes com doença hepática conhecida, mesmo que por outra etiologia, quando há evidências de sobrecarga de ferro.

O *screening* genético das mutações C282Y, H63D e S65C possibilita o conhecimento e a conscientização do risco genético de desenvolvimento da HH. Consequentemente, tal estudo viabiliza a iniciativa de um tratamento preventivo e menos desconfortável para o paciente, visando minimizar a gravidade da doença, prorrogar o seu início ou mesmo evitar sua ocorrência.

É importante frizar que o encontro de um certo genótipo detremina uma susceptibilidade genética e não um diagnóstico clínico para HH, que por sua vez deve ser correlacionado a outras análises de função hepática, saturação de transferrina e feritina, dentre outros mais específicos conforme os órgãos afetados.

Conclusão

Através desta pesquisa conclui-se que com um diagnóstico precoce, pode-se evitar danos aos tecidos de diversos órgãos, pois, como as manifestações de sintomas são bastante difusas e relacionadas a diversas enfermidades, em muitos casos o diagnóstico ocorre por pura sorte, no momento de um chekc up geral.

Assim, o diagnóstico de HH deve ser considerado em todos os indivíduos com os seguintes parâmetros clínicos, laboratoriais e/ou histológicos:

- Quadro clínico sugestivo da doença.
- Indivíduos assintomáticos que apresentam aumento persistente da saturação de transferrina e/ou da ferritina sérica sem história prévia de transfusões sanguíneas ou de outros fatores que possam provocar sobrecarga de ferro.
- Portadores de hepatopatia crônica de causa não identificada, sobretudo indivíduos com aumento das aminotransferases sem história prévia de consumo excessivo de bebida alcoólica, hepatite viral ou uso de medicamentos.
- Doentes com cirrose hepática, mormente na presença de diabetes melito.
- Indivíduos que submetidos à biópsia hepática por diferentes motivos apresentam aumento da quantidade de ferro.
- Parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de HH independentemente da idade, do sexo e dos sintomas ou sinais.
- Indivíduos que realizaram estudo genotípico e foram identificados como portadores dos genótipos C282Y/C282Y ou C282Y/H63D.

Referências Bibliográficas

BONINI-DOMINGOS, C. R. *Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. Rev Bras Hematologia Hemoterapia*. São José do Rio Preto, v. 28, n.4, 2006.

BUENO, S.; DUCH, C. R.; FIGUEIREDO, M. S. *Mutações no gene HFE (C282Y, H63D, S65C) em uma população brasileira*. Rev Bras Hematologia Hemoterapia, São José do Rio Preto, v. 28, n. 4, 2006.

CALSAVARA, Eduardo Antonio da Silva. FIORINI, Adriana. *Abordagem diagnóstica da Hemocromatose Hereditária: revisão da literatura e estudo de caso*. Maringá, 2008

CANÇADO, R.D., *Hemocromatose Hereditária e outras causas de sobrecarga de ferro*. Tratado de Clinica Médica. Editor: Antonio Carlos Lopes. Editora Roca, São Paulo, 2006.

Hemocromatose Hereditária: estudo das mutações C282, H63D e S65C no gene HFE. Disponível em http://www.hermespardini.com.br/atual_manual/pdf_genetica_novos_exames/HEMOCROMATOSE_HEREDITARIA.pdf. Acessado em: 22.jan.2010.

JORGE, Stéfano Gonçalves. *Hemocromatose Hereditária*. Disponível em http://www.hepcentro.com.br/hemocromatose.htm. Acessado em: 22.jan.2010.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. H. *Hematologia laboratorial: eritrócitos*. 2. ed. São José do Rio Preto: AC&T, 2008.

SOUZA, A. F. M.; CARVALHO-FILHO, R. J.; CHEBLI, J. F. *Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura*. Arq Gastroenterol, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 194-202, 2001.