

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E DO TRATAMENTO PRECOCE¹

PIVATO, Leandro Silva²
REZENDE, Maicon Soares³
RADAELLI, Patrícia Barth⁴

RESUMO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética do metabolismo do ferro, caracterizada por aumento da sua absorção intestinal e acúmulo progressivo em diferentes órgãos, e resulta de mutações em genes envolvidos no seu metabolismo. O produto do gene HFE é uma proteína que participa da regulação da absorção intestinal de ferro, e, por isso, uma mutação de perda de função, leva aos depósitos desse íon em órgãos parenquimatosos. A principal mutação é a substituição da tirosina por cisteína no aminoácido 282 da proteína HFE. A doença apresenta início insidioso e sua evolução acarreta em lesão irreversível e fibrose progressiva, com perda funcional dos órgãos, e há evidências de que o ferro possa ter um papel carcinogênico. A partir de 1996, a identificação do gene HFE e suas mutações, possibilitou o diagnóstico precoce da HH. Quanto mais cedo o tratamento tiver início, melhor será o prognóstico, pois pode prevenir lesões nos órgãos e melhorar a sobrevida. O prognóstico depende do diagnóstico precoce e da quantidade de acúmulo de ferro. A HH teve origem no norte europeu em populações de origem Nôrdica ou Celta. A mutação C282Y do gene HFE é mais frequente em indivíduos caucasianos e estudos realizados no Brasil estimam que a prevalência desta mutação é três a oito vezes menor em indivíduos brasileiros. Embora seja uma doença de frequência relativamente alta, a HH é pouco conhecida, o que torna significativa a difusão do seu conhecimento, por estimular a busca do diagnóstico e início precoce da terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Ferro. Hemocromatose hereditária. Sangria terapêutica.

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS: THE IMPORTANCE OF DIAGNOSIS AND EARLY TREATMENT

ABSTRACT

The Hereditary Haemochromatosis (HH) is an iron metabolism genetic disorder characterized by intestinal absorption increase and progressive accumulation in different organs and it results from mutations in genes involved in its metabolism. The HFE gene product is a protein that plays a role in the regulation of intestinal iron absorption, and this way, a loss-of-function mutation, leads to the deposition of iron in parenchymal organs. The main mutation is the substitution of tyrosine by cysteine at *amino acid* position 282 in the *HFE protein*. The disease has an insidious onset and its evolution leads to irreversible damage and progressive fibrosis, with loss of function of organs, and there is evidences that iron may have a carcinogenic role. From 1996, the HFE gene identification and its mutations became possible the early diagnosis. As soon as possible, the treatment begins, the prognosis will be better cause it can prevent organ damages and improve survival. The prognosis depends on early diagnosis and the amount of iron accumulation. The HH originated in northern European is common among populations of Nordic or Celtic origin. The C282Y mutation in HFE gene is more common in Caucasians and studies performed in Brazil estimates that the prevalence of this mutation is three to eight times smaller in Brazilians. Although the high frequency of this disease the HH is little known what makes significant the diffusion of its knowledge, to stimulate the search for early diagnosis and beginning of therapy.

KEYWORDS: Iron. Hereditary hemochromatosis. Therapeutic phlebotomy.

¹ Artigo elaborado a partir de revisão literária.

² Acadêmico do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG, Mestre em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Estadual de Maringá – UEM. E-mail: le.pivato@outlook.com.

³ Acadêmico do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG, enfermeiro pela Universidade Paranaense – UNIPAR. E-mail: maicon.rezende@outlook.com.

⁴ Professora orientadora, docente do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG, Mestre em Linguagem e Sociedade pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, aluna do Programa de doutorado, pela UNIOESTE. E-mail: patriciab@fag.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética do metabolismo do ferro caracterizada por aumento da absorção intestinal e acúmulo progressivo do metal em diferentes órgãos do organismo (MARTINELLI, 2015).

Em condições normais, o conteúdo total de ferro no organismo é de cerca de 4 a 5 g. Nos pacientes com Hemocromatose Hereditária (HH), os estoques do metal situam-se entre 20 e 40 g, como consequência da hiperabsorção intestinal de ferro, muito acima das necessidades orgânicas, a despeito de ingestão dietética com conteúdo normal do metal (SOUZA; CARVALHO-FILHO; CHEBLI, 2001).

Os depósitos de ferro podem ser também caracterizados pela administração parenteral do metal ao organismo, sendo essa caracterizada como Hemocromatose secundária ou adquirida, para diferenciá-la da forma genética (KUMAR *et al.*, 2010).

A forma hereditária da doença resulta de mutações em genes envolvidos no metabolismo do ferro no organismo. De acordo com as mutações encontradas, a HH pode ser classificada como associada ao gene HFE (forma clássica) e não associada ao HFE. O produto de tal gene é uma proteína que participa da regulação da absorção intestinal de ferro, e, por isso, uma mutação de perda de função, leva aos depósitos desse íon em órgãos parenquimatosos, causando prejuízo de suas funções (MARTINELLI, 2015).

A principal mutação é a substituição da tirosina por cisteína no aminoácido 282 da proteína HFE, podendo haver alguns polimorfismos. Têm sido propostos alguns mecanismos nos quais a hepcidina, proteína sintetizada pelo fígado, é a principal proteína reguladora da absorção de ferro e onde a mutação HFE condiciona desregulação da absorção do ferro através da diminuição da hepcidina (PINHO *et al.*, 2008).

O excesso de ferro nas células parenquimatosas de órgãos como fígado e pâncreas, causa dano tecidual por estimular a peroxidação lipídica e produção de radicais livres, promovendo lesão irreversível e fibrose progressiva, com perda funcional dos órgãos. Embora o início da doença seja silencioso, sua progressão pode provocar hepatomegalia, com hipertensão portal, insuficiência hepática crônica e dor abdominal por distensão, diabetes mellitus, perda da libido, atrofia testicular, insuficiência cardíaca congestiva, hiperpigmentação cutânea, artropatia hemocromatótica, esplenomegalia e há evidências de que o ferro possa ter um papel carcinogênico (MARTINELLI, 2015; SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

Até a década de 90, a HH era considerada doença rara. A partir de 1996, a identificação do gene HFE e suas mutações possibilitaram o diagnóstico precoce da HH, que passou a ser considerada uma das doenças genéticas mais frequentes do ser humano (CANÇADO *et al.*, 2007).

Quanto mais cedo o tratamento tiver início, melhor será o prognóstico, pois pode prevenir lesões nos órgãos e melhorar a sobrevida. O prognóstico depende, desta forma, do diagnóstico precoce e da quantidade de acúmulo de ferro (MARTINELLI, 2015; SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

Por se tratar de uma doença genética resultante de mutação autossômica dominante de frequência relativamente alta em pacientes com sobrecarga de ferro, e apresentar consequências severas quando não tratada ou não diagnosticada precocemente, além da constatação de que a pronta instituição do tratamento é capaz de prevenir o aparecimento de complicações e, até mesmo, reverter possíveis lesões orgânicas já estabelecidas, proporcionando melhor qualidade de vida e maior sobrevida ao doente, faz-se necessária uma melhor compreensão sobre os processos etiopatogênicos, diagnóstico e tratamento da HH, possibilitando a difusão de tal conhecimento, para que o diagnóstico precoce posse ser mais efetivo na busca de um melhor prognóstico, levando em consideração o início insidioso da doença. Tal é a proposição deste trabalho, por meio de revisão literária.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado através da busca, leitura e análise de artigos científicos, websites e outros periódicos, que tratam do tema em questão, sendo obtidos de bases de dados tais como Portal Capes, Scielo, Scholar Google, entre outras.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E SUA FISIOPATOLOGIA

A Hemocromatose foi descrita pela primeira vez por Von Recklinghausen, em 1889, sendo caracterizada como um acúmulo excessivo de ferro corporal, em órgãos como fígado, pâncreas, coração, articulações e outros órgãos endócrinos (KUMAR *et al.*, 2010).

De acordo com Brasileiro Filho (2012) a Hemocromatose Hereditária (HH) é um distúrbio caracterizado como uma herança autossômica recessiva e também pode ser chamada de Hemocromatose primária, para ser diferenciada da Hemocromatose ocasionada pela administração parenteral de ferro, geralmente na forma de transfusões sanguíneas, hemodiálise de longa duração, anemias hemolíticas, síndromes mielodisplásicas, dentre outras, conhecida como Hemocromatose adquirida, secundária ou ainda Hemossiderose.

Segundo Kumar *et al.* (2010), o metabolismo normal do ferro, envolve, inicialmente, a sua absorção intestinal. O ferro absorvido no intestino é ligado à transferrina plasmática e transportado até a medula óssea, onde é fornecido aos eritrócitos em desenvolvimento e incorporado na hemoglobina. Os eritrócitos maduros são liberados na circulação e, após 120 dias, são ingeridos por macrófagos, primariamente no baço, fígado e na medula óssea, onde o ferro é extraído da hemoglobina e reciclado para a transferrina plasmática.

As vias responsáveis pela absorção de ferro diferem para o ferro heme e não heme. O ferro não heme luminal ocorre principalmente no estado férrico (Fe^{3+}) e deve ser reduzido a ferro ferroso (Fe^{2+}) por fotorredutases, e então transportado através da membrana apical pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1) (...). O ferro heme é transportado pela membrana apical para o citoplasma por transportadores específicos. Aqui ele também é metabolizado para liberar Fe^{2+} . (KUMAR *et al.*, 2010, p.668).

Na visão dos autores supracitados, o ferro que entra nos enterócitos duodenais podem ser transportados para o sangue ou armazenado na mucosa. O ferro que segue para o sangue, é transportado na membrana basal pela ferroportina, um processo acoplado a oxidação do ferro a Fe^{3+} pela hefaestina e ceruloplasmina. O ferro é então ligado à transferrina plasmática.

Uma proteína chamada HFE, com 343 aminoácidos composta por um curto segmento intracelular, uma porção intramembranar e três domínios extracelulares, presente na membrana basolateral dos enterócito, participa da regulação da afinidade do receptor de transferrina. Uma vez sintetizada, a proteína forma um complexo e é assim transportada para a superfície da célula, onde se fixa em proximidade com o receptor de transferrina. O seu papel é o de regular a afinidade do receptor de transferrina, controlando, desse modo, a quantidade de ferro que é captado por cada célula (MARTINS *et al.*, 2006; VILLANI *et al.*, 2010; PINHO *et al.*, 2008).

O ferro é estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea na forma de ferritina e hemosiderina. A apoferritina, a proteína livre de ferro, possui um núcleo em sua estrutura que pode abrigar até 4500 átomos de ferro. A apoferritina contendo o núcleo férrico constitui a ferritina. A maior parte da ferritina está localizada no interior das células, entretanto uma pequena quantidade entra na circulação. A concentração sérica de ferritina é utilizada como um indicador

bastante útil dos estoques de ferro. Estima-se que 1 µg/L de ferritina sérica corresponda a 8-10 mg de estoque tecidual de ferro. Outra forma de estoque de ferro é a hemosiderina, produto insolúvel da degradação incompleta da ferritina. Em situações de excesso de ferro, a hemosiderina passa a ser a principal proteína de estoque (GROTTTO, 2008).

De acordo com Brasileiro Filho (2012), A principal forma de HH resulta de um aumento da absorção intestinal de ferro, que, segundo Pinho *et al.* (2008), é causada por uma mutação do gene HFE, identificado na sub-banda 3, da banda 1, da região 2 do braço curto do cromossomo 6 humano (6p21.3).

A principal mutação do HFE é uma substituição do aminoácido tirosina por cisteína na posição 282 da cadeia polipeptídica (C282Y). Alguns polimorfismos, a substituição da histidina por aspartato no aminoácido 63 (H63D) e a substituição de serina por cisteína no aminoácido 65 (S65C), podem associar-se a sobrecarga moderada de ferro, quando se apresentam na forma heterozigota composta com a mutação C282Y (PINHO *et al.*, 2008).

A mutação C282Y causa ruptura da ponte dissulfeto da proteína HFE, diminuindo sua afinidade com o receptor 1 da transferrina (TfR1) nos enterócitos. Este receptor, juntamente com o TfR2 na membrana dos hepatócitos, regula a expressão da hepcidina, um peptídeo produzido pelos hepatócitos em resposta ao ferro, que se liga a ferroportina, e sinaliza sua internalização (*down regulation*), inibindo a mobilização de ferro de enterócitos e macrófagos para o sangue. Assim, a deficiência de hepcidina é considerada como fator patogênico central na Hemocromatose (MARTINELLI, 2015).

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo Souza, Carvalho-Filho e Chebli (2001), o início da doença se dá por volta dos 40 a 60 anos de idade, apresentando, portanto, expressividade dependente da idade, e tem início insidioso, com sintomas inespecíficos, que incluem astenia, letargia, fadiga, artralgias, perda da libido ou impotência sexual entre homens e amenorreia entre mulheres. A hepatomegalia é a principal manifestação clínica, pois o fígado é o órgão central de acúmulo de ferro, estando presente em 95% dos pacientes. A expansão do órgão leva a dor abdominal de caráter crônico, provavelmente por distensão da cápsula hepática e compressão de órgãos circunjacentes.

Ainda para os autores supracitados, entre 30 a 60% dos pacientes com HH, é comum o diabetes mellitus, sendo 70% deles insulinodependentes. A diminuição da produção de insulina é ocasionada pela degeneração provocada pelos depósitos pancreáticos de ferro, e a resistência à

insulina pode ser devida à deposição periférica do íon em diversos tecidos corporais. Além disso, os depósitos de ferro no músculo cardíaco podem contribuir para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com dilatação ventricular bilateral. A hiperpigmentação cutânea está presente na maioria dos pacientes tardios e aparece de forma generalizada, mas é mais acentuada na face, pescoço e antebraços. A artropatia hemocromatótica ocorre em 20 a 70% dos indivíduos e é um sinal clínico que permite o diagnóstico precoce. Em contrapartida, nas fases mais tardias, é comum a esplenomegalia e o edema de membros inferiores, além de ascite, icterícia e outros sinais que revelam insuficiência hepática crônica.

Existem várias evidências de que em humanos o ferro tenha um papel carcinogênico. Pacientes com HH têm um risco aumentado de desenvolver carcinoma hepatocelular, e, portanto, deveriam ser submetidos a rastreamento periódico para detecção precoce do tumor (MARTINELLI, 2015; SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

3.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da HH baseia-se na identificação de sinais e sintomas sugestivos da doença, podendo ser feito por meio de testes que mostram sobrecarga de ferro no organismo ou exames bioquímicos que revelem lesão hepática, ou ainda por testes genéticos. A saturação da transferrina é o teste mais sensível, mas os valores de ferritina também são importantes. Considera-se a presença da doença quando a saturação da ferritina excede 45% e valores de ferritina sérica acima de 1.000 µg/L são preditivos para fibrose hepática. A avaliação da intensidade e localização dos depósitos, pode ser feita por biópsia do órgão e métodos bioquímicos que determinam a concentração de ferro neste órgão, o que indica o grau de lesão. A estimativa da concentração hepática de ferro também pode ser feita por tomografia ou ressonância nuclear magnética (RNM) A análise molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) para a identificação das mutações é o diagnóstico final. (MARTINELLI, 2015; SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

O tratamento envolve evitar alimentos com alto teor do metal e bebidas alcoólicas, que podem acelerar o dano hepático ou outros fatores com o mesmo potencial, porém a remoção de ferro por flebotomia ou sangria terapêutica é a principal modalidade terapêutica. Esta deve ser realizada periodicamente durante 2 a três anos, até que os estoques excessivos de ferro sejam esgotados, e sejam alcançados valores ideais de ferritina sérica, saturação de transferrina e concentração de hemoglobina, e então o objetivo do tratamento passa a ser evitar o reacúmulo de ferro, através de sangrias a cada 3 a 4 meses durante toda a vida. A expectativa de vida é normal se as flebotomias

forem iniciadas antes do surgimento de danos hepáticos graves, tais como a cirrose (BRASILEIRO FILHO, 2012; KUMAR *et al.*, 2010; SOUZA, CARVALHO-FILHO e CHEBLI, 2001).

3.4 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com Cançado e Chiattoni (2010), HH teve origem no norte europeu, segundo estudos em populações de origem Nórdica ou celta. A mutação C282Y do gene HFE é mais frequente em indivíduos caucasianos do noroeste da Europa, da América do Norte, da Austrália e da Nova Zelândia; apresenta frequência intermediária na Europa oriental e meridional, na África do Norte e no Oriente Médio, e é rara em populações asiáticas, africanas ou afrodescendentes das Américas Central e do Sul. Estudos envolvendo populações dos Estados Unidos da América, da Austrália e da Europa demonstraram que a frequência de homozigotos e heterozigotos para a mutação C282Y varia entre 0,2% e 0,7%, e entre 7% e 14%, respectivamente. A mutação H63D do gene HFE é duas ou três vezes mais frequente que a C282Y, e a prevalência de heterozigotos e homozigotos para esta mutação varia entre 15% e 40% e entre 2,5% e 3,6%, respectivamente. A frequência do genótipo C282Y/H63D é de aproximadamente 2%.

Estudos realizados no Brasil avaliados pelos autores antes mencionados, estimam que a prevalência da mutação C282Y do gene HFE é três a oito vezes menor em indivíduos brasileiros do que a observada em caucasianos do nordeste europeu. É provável que essa diferença seja devida à diversidade étnica da população brasileira. Já a frequência alélica da mutação H63D do gene HFE parece ser semelhante entre essas duas populações.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a Hemocromatose Hereditária é uma das doenças genéticas mais comuns do ser humano. É caracterizada pelo acúmulo anormal de ferro em órgãos vitais, causando lesão, com prejuízos funcionais. O fato de apresentar início insidioso e produzir danos irreversíveis, faz do diagnóstico precoce uma ferramenta importantíssima para o bom prognóstico, pois isso possibilita o início rápido do tratamento, evitando progressão de lesões. Evitar o avanço das injúrias melhora a qualidade de vida do indivíduo, e lhe confere uma sobrevida semelhante à dos indivíduos da população geral.

Embora seja uma doença de frequência relativamente alta, é pouco conhecida entre a população, o que torna significativa a difusão do conhecimento acerca de tal condição, por estimular a busca do diagnóstico e início precoce da terapêutica. As sangrias constituem um método seguro, eficaz e sem efeitos adversos, por isso, é importante também desmistificar a terapia para a HH, uma vez que doenças sanguíneas e as propriedades curativas do sangue sempre trouxeram consigo uma carga simbólica e mística muito fortes.

REFERÊNCIAS

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

CANÇADO, R.D.; CHIATTINI, C.S. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Rev Bras Hematol Hemoter.** v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.

CANÇADO, R. et al. Estudo das mutações C282Y, H63D E S65Cdo gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Rev. Bras. Hematol. hemoter.** v. 29, n. 4, p. 351-360, 2007.

GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Iron metabolism: *an overview on the main mechanisms involved in its homeostasis*. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, 2008.

MARTINELLI, A.L.C. Hemocromatose hereditária: muito além do HFE. **Programa de educação médica continuada**. Disponível em <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_26_FINAL.pdf> acesso em 20 mai.2015.

MARTINS, A.P.C. et al. Cirrose hepática e hemocromatose neonatal secundária associadas à tirosinemia tipo 1: relato de um caso e diagnóstico diferencial com hemocromatose primária hereditária. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 2, p. 127-132, abril 2006.

PINHO, R. et al. Revisão das manifestações da hemocromatose: a propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução. **GE – J Port Gastroenterol**, v.15, p. 161-167, set./out.2008.

KUMAR, V. et al. **Robbins & Cotran Patologia**: Bases Patológicas das Doenças. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

SOUZA, A.F.M.; CARVALHO-FILHO, R.J.; CHEBLI, J.F. Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão de literatura. **Arq Gastroenterol**. v.38, n.3, p. 194-201, jul./set. 2001.

VILLANI, K.J. et al. Hemocromatose Hereditária Relacionada ao Gene HFE. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 2, n. 1, p. 14 - 21, 2010.