

Hemocromatose hereditária: revisão de literatura

Hereditary hemochromatosis: literature review

Nathércia Luiz Rodrigues Souto¹, Priscila Rezende Pugliesi², Isabel Cristina Rezende Lopes³

RESUMO

Introdução: A hemocromatose hereditária (HH) é doença caracterizada pelo aumento de ferro no organismo. Sua classificação é feita de acordo com a alteração genética, podendo ser do tipo 1, ligada ao gene HFE; do tipo 2A, ligada ao gene da hemojuvelina; 2B, ligada ao gene HAMP; tipo 3, ligada a alterações no gene dos receptores da transferrina (TFR2); e tipo 4, ligada a alterações no gene da ferroportina (SLC40A1). **Objetivos e Metodologia:** O objetivo geral deste estudo de revisão bibliográfica foi descrever a fisiopatologia e o diagnóstico laboratorial da hemocromatose hereditária e os específicos de discutir aspectos relacionados ao metabolismo do ferro, assim como o seu excesso e abordar as principais formas de seu tratamento. **Discussão:** O ferro encontrado no organismo provém da alimentação. Sua absorção ocorre nas microvilosidades intestinais e é controlada principalmente pelo gene HFE. Mutações nesse gene originam uma proteína incapaz de se ligar corretamente à transferrina, aumentando a absorção de ferro. O diagnóstico laboratorial é baseado na elevação de ferro sérico e ferritina. Outras alterações podem ser encontradas, como elevação das transaminases e o surgimento de manchas pelo corpo. **Tratamento:** O tratamento mais utilizado é a flebotomia, porém quando não for viável pode ser utilizado quelante de ferro ou o uso combinado destas duas terapêuticas. **Considerações finais:** A HH é doença de difícil diagnóstico e geralmente sua descoberta é tardia, porém se for precoce o tratamento é mais eficaz e diminui suas complicações.

Palavras-chave: Hemocromatose; Sobrecarga de ferro; Distúrbios do metabolismo do ferro; Quelantes de ferro.

¹ Autônoma. Uberaba, MG - Brasil.

² Universidade de Uberaba, Curso de Biomedicina. Uberaba, MG - Brasil.

³ Universidade de Uberaba. Uberaba, MG - Brasil.

Instituição:

Universidade de Uberaba. Uberaba, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Isabel Cristina Rezende Lopes
E-mail: isabel.lopes@uniube.br

Recebido em: 11/06/2013.

Aprovado em: 23/12/2015.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary hemochromatosis (HH) is a disease characterized by increased iron in the body. Their classification is realized according to each genetic alteration, which may be type 1, associated to the HFE gene; type 2A, related to the hemojuvelin gene; 2B, linked to HAMP gene; type 3, related to changes in the transferrin receptor genes (TFR2) and type 4, associated to changes in the ferroportin gene (SLC40A1). **Objectives and Methodology:** The objective of this literature review was to describe the pathophysiology and laboratory diagnosis of hereditary hemochromatosis and specific objectives were to discuss aspects related to iron metabolism as well as its excess and approach the main forms of treatment for hereditary hemochromatosis. **Discussion:** The iron found in the body comes from the diet. The absorption occurs in the intestinal microvillus and is mainly controlled by the HFE gene. Mutations in this gene give rise to a protein unable to properly bind to transferrin, increasing iron absorption. The laboratory diagnosis should be based on elevated serum iron and ferritin. Other changes can be found, such as elevation of transaminases and the appearance of spots in the body. **Treatment:** The most common treatment is phlebotomy, but when not feasible can be used an iron chelation drug or the combined use. **Concluding considerations:** It is a difficult disease to diagnose and usually its discovery is delayed, however if it is diagnosed early, the treatment is more effective, diminishing chronic complications.

Keywords: Hemochromatosis; Iron overload; Iron metabolism disorders; Iron chelating agents.

INTRODUÇÃO

O ferro é fundamental para o organismo humano e desempenha importante função no metabolismo energético celular. Sua maior parte está ligada ao grupo heme da hemoglobina, que tem como função oxigenar os tecidos, e sua outra parte fica armazenada em forma de ferritina ou de hemossiderina, principalmente no fígado, na medula óssea e no baço.¹

A deficiência de ferro ocorre em três estágios, em que se observa: 1. Primeiro estágio: diminuição da ferritina sérica; 2. Segundo estágio: elevação da saturação da transferrina; 3. Terceiro estágio: redução de hemoglobina, e surgimento de anemia microcítica hipocrômica.²

METABOLISMO DO FERRO

INGESTÃO

A dieta é constituída por dois tipos de ferro, que se distinguem quanto a sua origem e absorção, caracterizados como: 1. Hemínico: derivado da hemoglobina e da mioglobina encontrada em carnes, peixes, aves e da degradação das hemácias do próprio organismo humano, em que o ferro é reciclado e reaproveitado; 2. Não hemínico:

proveniente de vegetais, ovos e laticínios que, em geral, apresenta-se com menor concentração e necessita de fatores que ajudem em sua absorção.³

Em lactentes até seis meses de idade, todo o ferro oriundo do leite materno é suficiente para suprir suas necessidades, visto que sua biodisponibilidade é maior (cerca de 50% é absorvido). Essa porcentagem, entretanto, pode diminuir em até 80%, quando a dieta da criança passa a ser incluída de outros alimentos (Figura 1).⁴

ABSORÇÃO

A absorção do ferro não hemínico ocorre no intestino, na porção do epitélio duodenal, que possui microvilosidades, mecanismo que facilita e amplia a superfície de absorção. O transportador divalente de metal (DMT-1 ou Nramp2) é a proteína encarregada da transferência do ferro dos enterócitos, e só realiza sua função se o ferro for convertido da forma Fe^{3+} (principalmente encontrada nos vegetais) para a forma Fe^{2+} . No estômago o pH ácido estabiliza as moléculas de ferro férrico, fazendo-as se ligarem à mucina. Quando chegam ao duodeno são convertidas em Fe^{2+} , graças à enzima Dcytb (redutase citocromo b duodenal). Assim que o ferro no estado ferroso é absorvido, uma enzima presente na superfície basal do enterócito, a hefaestina, oxida o Fe^{2+} em Fe^{3+} novamente, antes que este se ligue à transferrina.⁵

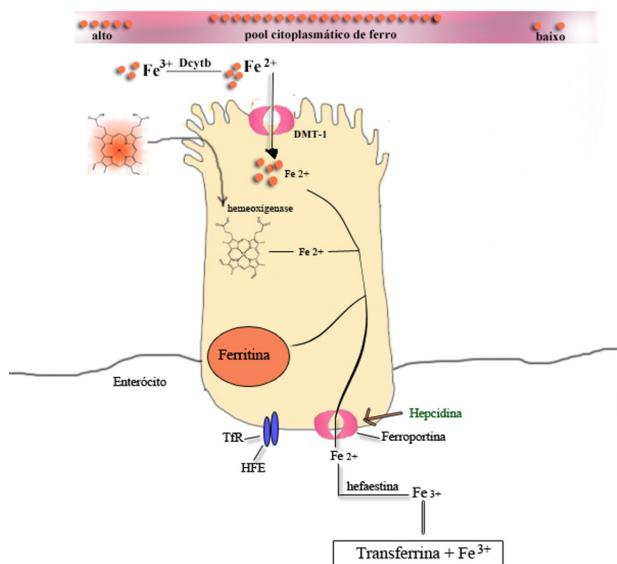


Figura 1: Enterócito e as proteínas que estão contidas na absorção do ferro.

A absorção do ferro hemínico (oriundo da hemoglobina e mioglobina) difere um pouco da absorção do ferro inorgânico. O que ocorre é uma endocitose no enterócito, mediada pela proteína transportadora do heme-1 (HCP1), responsável também pelo transporte de folato. Nesse processo o heme é absorvido como molécula de metaloporfirina intacta. Em seguida, a enzima heme oxigenase separa o ferro do anel de protoporfirina, se juntando ao ferro vindo de outras fontes, que agora, dependendo da necessidade do organismo, poderá ser armazenado na forma de ferritina ou eliminado da célula, em direção à circulação.⁶

Sabe-se que o transporte do ferro para o plasma ocorre devido à ferroportina (FPN ou IREG1), proteína transportadora presente na membrana basolateral do enterócito, assim como também dos hepatócitos, macrófagos e células do sincitiotrofoblasto placentário. É a única capaz de exportar o ferro para o plasma, sendo esse mecanismo controlado pela hepcidina.⁷

Uma fonte de ferro que consegue suprir a eritropoiese diária provém da degradação das hemácias envelhecidas. Os macrófagos presentes no baço e medula óssea detectam alterações químicas na membrana dos eritrócitos decorrentes do tempo na circulação, submetendo-os à eritose. Após internalizadas, as hemácias são degradadas em CO, ferro, bilirrubina e hemoglobina. A cadeia globínica é reaproveitada para sintetizar novas proteínas, enquanto o ferro pode ficar armazenado no próprio macrófago ou ser transportado pela transferrina para seus sítios de ação.⁸

Sabe-se que a presença de acidez e açúcares favorecem a absorção. De todas as fontes citadas, a mais importante é a reabsorção do ferro hemínico; apenas 5 a 10% do ferro ingerido é absorvido.⁴

TRANSPORTE E ARMAZENAMENTO

Após sua captação pelo enterócito, o ferro pode ser armazenado como ferritina, quando sua saturação plasmática estiver normal ou aumentada; do contrário, ele atravessa a membrana basolateral, mediado pela ferroportina (ou IREG1), em forma de Fe^{2+} . Assim que cai na circulação, o ferro é oxidado em Fe^{3+} pela hefaestina, facilitando sua

ligação a uma proteína transportadora, a transferrina, glicoproteína sintetizada principalmente pelo fígado, capaz de se ligar a dois átomos de ferro. Além de transportá-lo, é também responsável por reduzir sua reatividade e facilitar sua liberação para os locais de ação e estoque.⁹

A transferrina transporta o ferro pelo plasma até seus locais de ação e armazenamento, dos quais 80% correspondem à medula óssea. Para que ocorra a internalização do ferro, a transferrina depende de receptores localizados nas membranas das células, que podem ser de dois tipos: o tipo 1 (TfR1) está presente em todos os tecidos, principalmente em células cuja demanda é grande, como as precursoras dos eritrócitos (eritoblastos), porém está menos presente quando os mesmos encontram-se já amadurecidos. O receptor tipo 2 (TfR2) é encontrado principalmente no fígado, local onde a expressão do receptor 1 encontra-se diminuída. Os receptores diferem entre si principalmente quanto à afinidade a transferrina; o TfR2 possui cerca de 25 vezes menos afinidade pela molécula do que o TfR1.⁶

Após a ligação da transferrina ao seu receptor, é formado um complexo, internalizado por endocitose. Dentro do endossomo uma bomba de prótons reduz o pH, para facilitar o desligamento da molécula de ferro da transferrina, que ainda se liga ao TfR. Assim que esse processo ocorre, o complexo transferrina-receptor retorna à superfície, onde a ferritina finalmente é liberada do TfR, retornando ao plasma. Ainda dentro do endossomo, o ferro, que está na sua forma Fe^{3+} , é convertido Fe^{2+} pela enzima STEAP3 (*six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3*), facilitando a passagem do íon através da membrana da vesícula pelo DMT-1, alcançando assim o citoplasma.⁹

Já no citosol, o ferro pode seguir para a mitocôndria, onde será utilizado para formação do heme, como componente de enzimas do ciclo de Krebs, e também para a formação de um complexo com uma proteína mitocondrial, a frataxina, formando os chamados *clusters*, que por sua vez têm o objetivo de evitar estresse oxidativo e acúmulo de ferro na organela. O outro caminho do ferro é o armazenamento, processo que envolve duas proteínas importantes: a ferritina e a hemossiderina.⁸

Forma sob a qual o ferro se encontra armazenado em maior quantidade, a ferritina é uma molécula hidrossolúvel, composta de uma estrutura de cristal de ácido férrico hidratado (Fe_2O_3). A isoforma livre de ferro, chamada apoferritina, é formada por 24 subunidades similares arranjadas em 12 pares, tendo como resultado final um dodecaedro. O núcleo central da molécula suporta até 4.500 átomos de ferro na forma de hidroxifosfato férrico.

As estruturas que formam a apoferritina podem ser de dois tipos: H (pesada, *heavy*), que é predominantemente encontrada no coração e nos eritrócitos (basicamente na medula óssea), e em muito baixa quantidade no plasma; ou L (leve, *light*), que consiste na principal fonte de armazenamento do ferro em seres humanos, em órgãos como fígado e baço. Os genes que comandam a síntese dessas isoferritinas estão localizados nos cromossomos 11 e 19, respectivamente.

Já a hemossiderina, molécula hidrófoba, corresponde à forma degradada da ferritina. Constitui-se se um centro de cristal de óxido férrico hidratado, com ausência de apoferritina. Aproximadamente 25% a 30% de seu peso é representado pelo ferro, encontrado sob a forma de agregados grosseiros de ferritina, formando um composto

estável, porém menos acessível de todo o ferro destinado ao depósito. A hemossiderina encontra-se principalmente nos macrófagos, que adquirem ferro através de fagocitose de hemácias senescentes.⁷

HOMEOSTASE

A homeostase do ferro no organismo é feita por três mecanismos principais: bloqueio mucoso, regulação pelos estoques e regulação eritropoética. A regulação pela dieta, ou bloqueio mucoso, é mecanismo que regula a absorção de ferro. Essa modulação acontece nos enterócitos através do complexo formado pela proteína HFE e pelo receptor da transferrina, o TfR. Esse complexo inibe a capacidade absorptiva do ferro pela célula, se a saturação da ferritina no interior do enterócito estiver saturada.

O segundo mecanismo regula a quantidade de ferro baseando-se pelo estoque. Desse modo, a capacidade de absorção de ferro pode aumentar em duas ou três vezes quando há deficiência do metal ou diminuir quando há sobrecarga. Entretanto, os detalhes desse processo ainda não foram completamente esclarecidos.

Um terceiro mecanismo, conhecido como regulação eritropoética, modula a absorção do ferro de acordo com as necessidades hematopoiéticas, possuindo alta capacidade reguladora da absorção. Apesar de não ter sido completamente elucidado, sabe-se que esse mecanismo e o de regulação pelos estoques envolve algum sinalizador solúvel de origem medular, que age sistemicamente no intestino, fazendo com que este altere a absorção de ferro através da localização, níveis e atividade dos transportadores.⁶

Outro marcador descoberto recentemente, a hepcidina, vem sendo considerada a principal reguladora da homeostase do ferro no organismo. Hormônio peptídico produzido no fígado, ele é composto por 25 aminoácidos e pode ser detectado no sangue e também na urina. Sua síntese é coordenada pelo gene HAMP (cromossomo 19, braço longo), que por sua vez é estimulado pela IL-6 em casos de infecção ou inflamação e também pelo excesso de ferro e inibido em casos de anemia ou hipóxia. Esse hormônio regula a entrada de ferro na circulação, atuando na ferroportina, inibindo a exportação para o plasma do ferro oriundo dos enterócitos e também dos macrófagos. Acredita-se que a regulação da expressão da hepcidina deve-se à proteína HFE, ao Tfr2 e à hemojuvelina. Para sua produção, o fígado utiliza como sensor de ferro a saturação da transferrina plasmática.¹⁰

O organismo humano não possui mecanismo fisiológico de excreção de ferro. Contudo, quando os níveis plasmáticos de hepcidina estão elevados, o ferro absorvido via alimentação fica retido no enterócito, sob a forma de ferritina. Esse estoque acompanha o ritmo natural da célula, e é perdido quando ocorre esfoliação do epitélio intestinal, como forma de compensação em vista da alta saturação de ferro plasmático. Outros mecanismos em que há perda de ferro são, por exemplo, na urina, pela descamação do epitélio urinário e pela perspiração, porém são quantidades ínfimas. Nas mulheres a perda do ferro ocorre na menstruação e por intermédio da lactação. Entretanto, o total de ferro perdido diariamente não ultrapassa 1 mg, menos de 1 milésimo do total que se encontra estocado.⁷

FUNÇÕES BIOLÓGICAS DO FERRO

O grupo heme é composto por um anel tetrapirrólico, sendo seu íon central o ferro. Sua síntese ocorre em boa

parte na mitocôndria e no citosol. Na sua formação está o ácido aminolevulínico, obtido pela condensação da glicina com a succinil Co-A, tendo sua reação realizada pela enzima delta aminolevulinico sintetase 2 (ALAS2) com a presença do piridoxal 5-fosfato. Na tradução da síntese proteica, o RNAm da ALAS2 tem elementos que regularizam o ferro (IRE) na extremidade 5' e que vão interagir também com proteínas reguladoras do ferro (IRP) que estão localizadas no citosol. Na extremidade 5' do RNAm ocorre a formação do complexo IRE-IRP, impedindo assim a tradução do RNAm da ALAS-2.

Quando há excesso de ferro, a ligação de IRP-IRE não ocorre, assim a tradução irá prosseguir, ou seja, a ALA2 inicia a biossíntese do heme para que ocorra o aproveitamento do ferro que está disponível (Figura 2). No entanto, se houver falta de ferro, esse complexo bloqueia a tradução, diminuindo a produção das ALAS-2.

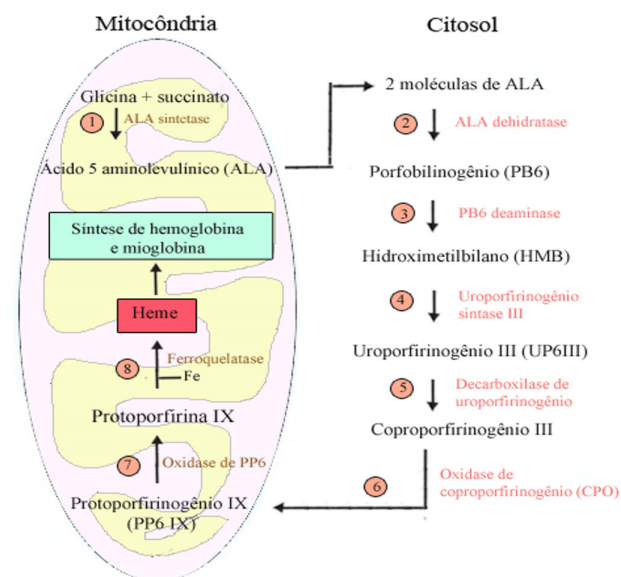


Figura 2: Biossíntese do heme.

Esse mesmo processo é responsável por regular a expressão de outras proteínas envolvidas no metabolismo do ferro, desde a dimerização de duas moléculas das ALAs-2 no citoplasma, formando porfobilinogênio, hidroximetilbilano, uroporfirinogênio e coproporfirinogênio, respectivamente, até sua entrada novamente dentro da mitocôndria, onde é oxidado em protoporfirinogênio, e incorporado ao ferro com ajuda da ferroquelatase. Essa enzima é expressa de acordo com os níveis de ferro dentro da célula e pela hipóxia, fatores que regulam a produção final de grupo heme.⁸

O ferro participa de várias outras funções vitais, como a síntese de DNA, sendo encontrado na ribonucleotídeo-reductase (enzima que converte RNA em DNA) em sua forma sulfúrica (Fe-S) e sítio ativo no transporte de elétrons de citocromos, os quais são essenciais no ciclo de Krebs. Porém, seu excesso pode reagir com peróxidos de oxigênio, gerando radicais livres (reação de Fenton), lesando a membrana celular, proteínas e o DNA. Devido a essa reatividade, quando em excesso, o ferro tem sido relacionado a desenvolvimento de aterosclerose, carcinogênese e até doenças neurodegenerativas, como mal de Parkinson e Alzheimer.⁶

PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO EXCESSO DE FERRO SÉRICO

O excesso de ferro é classificado como primário ou secundário. A sobrecarga primária ocorre devido ao processo de regulação da sua homeostasia dentro do organismo, como ocorre na hemocromatose hereditária (HH). O excesso de ferro secundário pode ser notado em doenças congênitas ou adquiridas, como: anemia hemolítica, eritropoiese ineficaz que requer de muitas transfusões sanguíneas, síndrome mieloplásica, talassemia beta maior, anemia falciforme, anemia sideroblástica, anemia de Fanconi; e em hepatopatias como hepatite C, esteatose hepática não alcoólica e etilismo crônico.⁹

Na intoxicação por sulfato ferroso, as proteínas são saturadas e o ferro é livre para agir na mucosa gastrointestinal, produzindo vasodilatação, acidose metabólica, aumento da permeabilidade capilar, e lesões celulares. Pode ser tóxica em dose além de 30 mg de ferro/kg.¹¹

A hemocromatose secundária pode ser desencadeada por várias causas, igualmente prejudiciais, como a HH, entretanto, aqui será tratada apenas da forma hereditária.

Os sintomas e sinais clínicos relacionados ao excesso de ferro dependem do tipo de sobrecarga do ferro (primária ou secundária), da quantidade em que está em excesso, da velocidade em que é acumulado, do tempo em que o organismo é a ele exposto. Os sintomas mais comuns são artrite, fadiga, dor abdominal, diminuição da libido, impotência e até perda de peso. Os sinais clínicos mais frequentes são esplenomegalia, hepatomegalia, baixa estatura e artropatia. À medida que a doença evolui sem tratamento podem ocorrer cirrose hepática, insuficiência hepática, fibrose portal, hipersegmentação da pele, hipogonadismo hipogonadotrófico (diminuição de libido, impotência, amenorreia, atrofia testicular, ginecosmastia e queda de pelos corporais), *diabetes mellitus* secundário, hipotireoidismo, e comprometimento do sistema cardiovascular.¹²

HEMOCROMATOSE PRIMÁRIA OU HEREDITÁRIA

A HH é caracterizada pelo excesso de ferro no organismo devido à deficiência das células do sistema reticuloendotelial que acumulam o íon ferro. Essas células regulam a absorção duodenal de ferro, e com a sua deficiência, haverá déficit em mecanismos moleculares relacionados à sua absorção duodenal e aumento na sua deposição nas células parenquimatosas do organismo. A regulação entre o sistema reticuloendotelial e a absorção intestinal de ferro é realizada por um peptídeo chamado hepcidina sintetizado no fígado.

O aumento e diminuição dos níveis séricos do ferro se associam ao aumento e diminuição dos níveis da hepcidina. O aumento do ferro sérico provoca o seu acúmulo nas células do sistema retículo endotelial, o que estimula a secreção de hepcidina, o que promove redução da absorção intestinal de ferro. Nesse tipo de hemocromatose não haverá *feedback* negativo nos enterócitos, porque não há fagocitose desse metal pelas células do sistema reticuloendotelial, com isso, ocorre produção exacerbada de proteínas responsáveis pela regulação dos níveis de ferro citosólico (IRP-1), que ao se unir aos elementos ferro-responsivos (IRE), que estão presentes no RNAm, irão aumentar a produção de transferrina e diminuir a produção de ferritina, mimetizando um estado de deprivação férrica e, assim, ocorre aumento na taxa de absorção de ferro pelo organismo.¹³

A HH é uma doença autossômica relacionada ao metabolismo do ferro, tendo como consequência sua

sobrecarga e afeta principalmente populações caucasianas. Devido à sobrecarga de ferro, podem ocorrer vários sinais e sintomas, como cirrose, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, doenças endócrinas entre outras, e isso pode ser prevenido com o diagnóstico precoce e com a depleção de ferro por flebotomia ou sangria terapêutica.

São descritas três mutações mais frequentes relacionadas à HH, a C282Y (81-90%), que é substituição de um aminoácido tirosina por uma cisteína, sendo que a transição ocorre no códon 282 no interior do éxon 4; a H63D, em que ocorre uma transversão dentro do éxon 2 resultante de alteração no códon 63, a partir da troca da histidina por ácido aspártico; e mutação S65C (2-3%) com substituição de serina pela cisteína, uma transversão no éxon 2.¹⁴

No tratamento da HH, a flebotomia ou sangria terapêutica é a mais eficaz; com a retirada de 350 a 450 mL, uma ou duas vezes semanais, dependendo do estado em que o paciente se encontra, ou o paciente faz a sangria a cada dois ou três meses. Podem ser usados os agentes quelantes de ferro quando a flebotomia não for viável.⁹

Paciente com hemocromatose deve evitar a ingestão de alimentos à base de ferro e vitamina C, abster-se de bebidas alcoólicas, e evitar a ingestão de frutos do mar e peixes.¹

Os tipos de HH são os seguintes:

1. HH do tipo 2A: é ligada ao gene da hemojuvelina, transmitida por característica recessiva, ocorrendo geralmente antes dos 30 anos de idade. Foi observada nesse tipo uma ligação a um locus no cromossomo 1q na maioria dessas pessoas. O gene desse tipo de hemocromatose codifica a hemojuvelina, que é uma proteína com função no metabolismo do ferro. Existe outro tipo raro de hemojuvelina, com clínica idêntica à forma 1q-linked, e devida à inativação da hepcidina, a reguladora da homeostasia do ferro;¹⁵
2. HH tipo 2B: relacionada ao gene HAMP, está ligada à forma juvenil e associada a duas mutações no estado homocigótico sendo na eliminação da guanina 93, o que resulta na transcrição g166c>T, que muda do aminoácido 56 para o códon de parada pR56X;¹⁶
3. HH tipo 3: ligada a alterações no gene do receptor da transferrina (TFR2), que resulta em alteração rara e está ligada à família de origem europeia, com ascendência na Itália, Portugal e Japão. O TRF2 quando comparado ao TRF1, possui menos afinidade e tem elevada semelhança com TRF1, sendo expressa no fígado e também em precursores eritroides;¹⁷
4. HH tipo 4: está ligada a alterações no gene da ferroportina, sendo autossômica dominante, causando mutações no gene SLC40A1. Esse gene possui 8 éxons e codifica a proteína de 571 aminoácidos, localizado no cromossomo 2q32. Outras mutações foram encontradas nesse gene como: V162X, D157G, Q182H, G267D, N144H, A77D, G323V, D181V, G80V. Nesse tipo de hemocromatose as mutações estão relacionadas com a falta da função da proteína e a diminuição do transporte do ferro.⁹

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA HH

Os achados laboratoriais encontrados mais comumente em portadores de hemocromatose são: hipoalbuminemia,

hipoglicemia, coagulopatia, diminuição da concentração de fibrinogênio e de outros dos fatores de coagulação, e elevação das transaminases.¹³

Os primeiros exames a serem realizados após a suspeita clínica de HH são: ferritina sérica e saturação de transferrina. A genotipagem constitui-se no próximo exame a ser realizado se a saturação de transferrina for maior que 45% e se houver elevação de ferritina. A biópsia hepática deve ser realizada diante de resultado for homocigoto para C282Y e ferritina sérica muito elevada ou transaminases elevadas. Por outro lado, diante de genótipo heterocigoto como C282Y/H63D, C282Y ou não C282Y, devem ser excluídas inicialmente doenças hepáticas e hematológicas, com a ajuda também da biópsia hepática.¹⁸

Vários marcadores laboratoriais devem ser usados para avaliar a toxicidade do ferro, como a dosagem de nível sérico do ferro e a capacidade total de ligação do ferro (TIBC). O TIBC se eleva após saturação de proteínas carreadoras e o ferro livre na circulação pode causar lesão em órgãos alvo pelo seu elevado grau de toxicidade. Todo o ferro estará ligado à transferrina se o TIBC estiver maior que o nível sérico.¹⁹

Observa-se ainda na HH elevação da atividade do transportador divalente de metal (DMT 1).⁶

O gene HFE mutado produz uma proteína DMT-1 mutante, incapaz de se ligar corretamente ao receptor da transferrina, conseqüentemente diminuindo a entrada de ferro no organismo. A redução intracelular nas células da parede intestinal, contudo, aumenta a afinidade de ligação de proteínas que regulam o ferro, elevando a transcrição de RNAm da proteína DMT-1; o que promove aumento dos receptores nas vilosidades intestinais e ocasiona excesso de absorção de ferro e seu acúmulo progressivo no organismo.²⁰

O depósito de ferro em órgãos como fígado, coração, glândulas endócrinas, entre outros, mas principalmente no fígado, causa lesões celulares e teciduais, fibrose e insuficiência funcional e, conseqüentemente, falência hepática, e até lesão hepática carcinogênica.¹³

A biópsia hepática é o melhor exame para detectar a sobrecarga de ferro, porque identifica a sua concentração no tecido hepático, além de poder avaliar o grau de lesão presente, e capaz de presença de cirrose hepática e de possível carcinoma hepatocelular. A análise da biópsia requer o uso de colorações específicas para ferro como, por exemplo, a coloração de Perl's. Em pacientes com HH, geralmente são encontradas grau III e IV, porém graus menores podem estar presentes nos primeiros estágios da doença.⁹

Outros exames menos comuns, mas que podem ser realizados são a dosagem de hepcidina e ferroportina. A hepcidina é responsável por controlar a ferroportina, induzindo sua internalização e degradação, diminuindo o ferro a ser liberado. Em pacientes com hemocromatose podem ser encontrados níveis aumentados de ambos marcadores.¹⁰

Devido ao acúmulo excessivo de ferro nas células β -pancreáticas, nota-se que, na maioria dos casos, os pacientes também desenvolvem *diabetes mellitus*, sendo que cerca de 70% necessitam de insulino-terapia.²¹

O exame físico também é crucial para o diagnóstico confirmatório. Sinais frequentes encontrados são hepatomegalia, esplenomegalia e artropatia. Com o decorrer do tempo, podem surgir alterações como hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotireoidismo, e insuficiência cardíaca

congestiva (ICC).⁹ É bem evidente a hiperpigmentação cutânea, que pode ser encontrada em todo o corpo, porém torna-se mais comum na face, pescoço, dorso das mãos, antebraços, região genital e antigas cicatrizes. Nas glândulas sudoríparas podem ser vistos com mais nitidez os depósitos de hemossiderina.²¹

A dosagem das transaminases (AST/ALT) e das bilirrubinas pode estar elevada ou reduzida, na dependência da associação da hemocromatose a outra doença. Porém, na maioria dos casos são encontrados valores reduzidos de transaminases, bilirrubinas, fatores de coagulação, albumina e diversos outros componentes.¹³

O Índice de Saturação da Transferrina (IST) é dos exames utilizados de modo complementar o diagnóstico de HH. Seu resultado é obtido a partir da relação entre a quantidade de ferro sérico circulante e a capacidade total de ligação ao ferro (TIBC), multiplicado por 100. A qualidade do teste deve-se pelo IST ser mais estável do que o ferro sérico e também se altera mais precocemente do que outros marcadores. Com a dosagem de IST com valor acima de 45%, juntamente com a ferritina sérica aumentada, é possível ter mais de 90% de chance que o diagnóstico seja HH. O teste confirmatório só é possível com técnicas de biologia molecular e biópsia hepática.²¹

O índice hepático de ferro (IHF) é outro marcador importante que pode ser utilizado para avaliar a sobrecarga de ferro, principalmente para pacientes homocigóticos com a mutação C282Y. O resultado é obtido a partir da divisão entre a concentração de ferro hepático ($\mu\text{g/g}$ tecido seco) pela idade do paciente (em anos), multiplicado por 55,8. O valor final é expresso em $\mu\text{mol/g}$. Para pacientes com HH, o valor encontrado é $> 1,9 \mu\text{mol/g}$, sendo fácil distinguir entre aqueles que possuem HH dos que possuem outras doenças, hepatopatia alcoólica (valor inferior a $1,5 \mu\text{mol/g}$).²²

Na HH há maior predisposição para certas infecções, como por exemplo as causadas por *Vibrio vulnificus*, *Listeria* e vírus da hepatite C. Pacientes com HH e hepatite C possuem maior sobrecarga de ferro, conseqüentemente maiores riscos de fibrose.²³

A hepcidina constitui-se em bom marcador para o diagnóstico, não só da HH, mas das doenças relacionadas ao ferro em geral. Esse hormônio pode ser encontrado em fluidos biológicos na isoforma de 25 aminoácidos (hepcidina-25) e duas formas menores, a hepcidina-22 e hepcidina-20. Entretanto, somente a hepcidina-25 tem função na homeostase do ferro.²⁴ O teste de ELISA tipo sanduíche utilizando anticorpos anti-hepcidina 1 e 2 se mostra bem específico para a detecção da isoforma com 25 aminoácidos, com limite de quantificação de $0,01 \text{ mg/L}$.²⁵

Pode ser útil no tratamento da HH o uso de antagonistas da hepcidina, como anticorpos anti-hepcidina e anticorpos de receptores de citoquinas.²⁴

Como qualquer doença que provoque lesão ao tecido hepático, a hemocromatose pode ser de degeneração hepatocerebral adquirida crônica, cursando com distúrbios mentais, movimentos involuntários e até mielopatia. A ressonância magnética (RM) pode ser útil para o diagnóstico do depósito de ferro na região cerebral. Sabe-se que o ferro acumula-se apenas nas áreas do cérebro que não estão revestidas pela barreira hematoencefálica (BHE), como a região do tálamo. Acredita-se que o depósito de ferro nesse local promova aumento do metabolismo oxidativo da região, contribuindo para entrada e armazenamento de amônia ou substâncias amônio-dependentes no tecido talâmico.²⁶

O paciente com HH nem sempre apresenta sintomas, mesmo com comprometimento hepático importante, aumento das transaminases, hepatomegalia e intensa sobrecarga sérica de ferro. As transaminases, nesse caso, apesar de não específicas, são marcadores consideráveis para avaliação da integridade do tecido hepático.²⁷

TRATAMENTO

A flebotomia ou sangria terapêutica é dos procedimentos mais eficazes e seguros para o tratamento da HH. É realizado por intermédio da retirada de 450 a 500 mL de sangue, o que significa a retirada de 200 a 250 mg de ferro. Sugere-se a realização da flebotomia semanalmente, embora o intervalo possa variar de acordo com o paciente. O tratamento pode durar semanas ou meses, dependendo da quantidade de ferro e da tolerância da pessoa a esse tipo de tratamento.¹

O deferisirox é quelante do ferro, administrado por via oral, e possui uma molécula trivalente, ou seja, são necessárias duas de suas moléculas para se ligar a uma molécula de ferro. O ferro, após ser quelado, é excretado através das fezes, e sua eficácia é proporcional à dose administrada. Possui meia vida plasmática prolongada, comparada a de outros quelantes, sendo eficaz até 24h, mesmo em concentrações baixas. Os principais efeitos colaterais são distúrbios gastrointestinais, erupção cutânea, aumento de creatinina e das transaminases.¹²

O medicamento deferiprona é um quelante de ferro, administrado por via oral, que se liga ao ferro trivalente (Fe^{3+}), formando um complexo em proporção molar de 3:1 (sendo 3 de deferiprona e um de 1 ferro), que será excretado preferencialmente pela urina. Efeitos colaterais geralmente associados são alterações gastrointestinais e sintomas articulares.²⁸

A deferoxamina (DFO) é um quelante do ferro, de alto custo, e sua administração é por infusão subcutânea, menos eficaz do que os outros, pois só excreta 20 a 90 mg de ferro diariamente. Existem também efeitos colaterais como infecções por *Yersinia sp* e lesões retinianas e de nervo acústico. Geralmente, é mais usada como coadjuvante das flebotomias em alguns pacientes com cardiopatia ou naqueles que não toleram a flebotomia.²¹ A DFO tem uma molécula hexavalente que vai se ligar no ferro proporcionalmente sendo 1:1. Sua absorção gastrointestinal é mínima quando é administrada por via oral, por isso, deve ser administrada via subcutânea ou intravenosa.¹²

REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(6):469-75.
2. Simões MCC, Moura EC, Sgarbieri VC, Figueiredo DB. Avaliação do impacto de um suplemento nutricional rico em ferro hemático. Cad Saúde Pública. 1999;15(4):871-81.
3. Brandão AHF, Cabral MA, Cabral ACV. A Suplementação de ferro na gravidez: orientações atuais. Femina. 2011;39(5):285-9.
4. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
5. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(5):390-7.
6. Machado AA, Izumi C, Freitas O. Bases moleculares da absorção do ferro. Alim Nutr. 2005;16(3):293-8.
7. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu; 2004.
8. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do Ferro. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(Supl. 2):8-17.
9. Santos PCJL, Cançado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(3):192-202.
10. Lemos AR, Ismael LAS, Boato CCM, Borges MTF, Rondó PHC. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(5):596-9.
11. Diaz M, Cabrerizo S, Docampo PC. Sulfato ferroso: intoxicação grave con un medicamento de empleo frecuente. Arch Argent Pediatr. 2011;109(1):1-3.
12. Cançado RD. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(3):316-26.
13. Martins APC, Pospissil MC, Figueroa MC, Rincon P, Werner B, Serapião MJ, 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. 2006;42(2):127-32.
14. Moysés CB, Moreira ES, Asprino PF, Guimarães GS, Alberto FL. Simultaneous detection of the C282Y, H63D and S65C mutations in the hemochromatosis gene using quenched-FRET real-time PCR. Braz J Med Biol Res. 2008;41(10):833-8.
15. Lanzara C, Roetto A, Daraio F, Rivard S, Ficarella R, Simard H, et al. Spectrum of hemojuvelin gene mutations in 1q-linked juvenile hemochromatosis. Blood. 2004;103(11):4317-21.
16. Jacolot S, Le Gac G, Scotet V, Quere I, Mura C, Ferec C. HAMP as a modifier gene that increases the phenotypic expression of the HFE pC282Y homozygous genotype. Blood. 2004;103(7):2835-40.
17. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. HEREDITARY hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. Clin Chem. 2006;52(6):950-68.
18. Bourscheit F, Biavatti K, Silveiro SP, Rodrigues TC. Hemocromatose e diabetes melito: relato de caso e revisão da literatura. Rev HCPA. 2008;28(3):194-9.
19. Berber MG, Araújo LM, Oliveira CF, Troster EJ, Vaz FAC. Choque refratário e óbito após intoxicação por sulfato ferroso. Rev Paul Pediatr. 2007;25(4):385-8.
20. Cunha PR. Hemocromatose hereditária. [citado 2015 Abr 20]. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artpamella.pdf
21. Souza AFM, Carvalho-Filho RJ, Chebli JF. Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura. Arq Gastroenterol. 2001;38(3):194-202.
22. Parolin M. Acúmulo de ferro no enxerto hepático em pacientes com e sem hemossiderose hepática pré-transplante [tese de doutorado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2002.
23. Bonini-Domingos CR. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE: o que conhecemos na população brasileira? Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29(4):341-2.

24. Kroot JJC, Tijalsma H, Fleming R, Swinkels DW. Heparidina em distúrbios de ferro humano: implicações diagnósticas. *Clin Chem*. 2011;57(12):1650-69.
25. Butterfield AM, Luan P, Witcher DR, Manetta J, Murphy AT, Wroblewski VJ, *et al*. Um teste de ELISA de tipo sandwich monoclonal dual específico para hepcidina-25. *Clin Chem*. 2010;56(11):1725-32.
26. Werneck ALS, Gdalevici C, Fonseca RI. Neuroimagem na degeneração hepatocerebral induzida por hemocromatose. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1997;55(3):625-31.
27. Pinho R, Fernandes S, Leite S, Pinto J, Afonso M, Silva AP, *et al*. Revisão das manifestações da hemocromatose: A propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução. *J Port Gastrenterol*. 2008;15(4):161-7.
28. Fabron Jr A, Tricta F. Terapia quelante oral com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2003;25(3):177-88.