HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E O METABOLISMO DO FERRO

Camila da Silva[1] Simone Aparecida Prando[1]Aline Gritti Rodrigues[2] e Joyce Beira Miranda da Silva[2]

1. Graduanda do 5º semestre de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.
2. Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Amparense – UNIFIA.

Resumo

O ferro é um elemento químico que possui grande importância no metabolismo energético celular, sendo imprescindível em vários processos fisiológicos do organismo, porém, a sobrecarga de ferro pode ser nociva para os tecidos. A Hemocromatose Hereditária é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pelo aumento da absorção intestinal de ferro, consequentemente acúmulo progressivo e patológico em diversos órgãos do organismo. As mutações gênicas podem ou não estarem ligadas ao gene HFE e são divididas em subtipos. O diagnóstico da HH envolve a constatação da sobrecarga de ferro associada à pesquisa da mutação do gene HFE ou outros, relacionados à homeostase de ferro e o tratamento deve ser iniciado assim que reconhecida a sobrecarga do mineral, preferencialmente ainda na fase assintomática da doença. O presente estudo tem como objetivo demonstrar aspectos relacionados ao ferro e a importância da doença ser diagnosticada e tratada precocemente, alterando o curso da doença e evitando possíveis agravamentos. Trata-se de um estudo de revisão de literatura, realizado através da busca por artigos disponíveis nas plataformas Scielo, LILACS, PubMed, Google Acadêmico e revistas eletrônicas.

Palavras-chave: hemocromatose, sobrecarga de ferro, diagnóstico, metabolismo do ferro.

INTRODUÇÃO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva, relacionada na maior parte, à mutação do gene HFE (classical hereditary hemochromatosis), situado no braço curto do cromossomo 6, referente ao complexo principal de histocompatibilidade (ALVES, 2015; MARTINELLI, 2017).

A doença é caracterizada pelo aumento da absorção intestinal de ferro, consequentemente acúmulo progressivo em órgãos do organismo e posterior dano no fígado, no pâncreas, no coração, nas articulações, nas gônadas e em outros órgãos (AYMONE, VALIATI, RESEM, PERES, 2013).

Através da descamação epitelial do intestino, a quantidade de ferro absorvida é equivalente à quantidade excretada pelo organismo. Entretanto, o organismo não possui um mecanismo específico para eliminar este elemento em situações de alta absorção, ocasionando a sua acumulação nos tecidos (WAHLBRINK, REMPEL, MORESCHI, RODRIGUES, 2016).

Segundo HOLLAND, FERNANDES, 2016 a hemocromatose está associada a mutações gênicas, relacionadas ou não ao gene HFE e divididas em subtipos. As mutações mais comuns ligadas ao HFE são hemocromatose tipo 1: mutações dos genes C282Y, H63D e S65C; mutações não relacionadas ao HFE são tipos 2A (mutação

no HJV, gene da hemojuvelina), 2B (mutação no HAMP, gene da hepcidina), 3 (mutação no TFR2, receptor de transferrina 2) e 4 (mutação no SLC40A1, gene da ferroportina).

Nos homens, os sintomas da doença surgem entre os 45 e 55 anos e nas mulheres entre os 50 e 60 anos, em razão da perda precoce de ferro (menstruação, gestação), retardando a acumulação deste elemento. Como os portadores da doença possuem sintomas inespecíficos, isso contribui para diagnósticos tardios e nos estágios mais avançados da doença, porém os sintomas mais comuns incluem fadiga, dores nas articulações, dores abdominais, emagrecimento e impotência sexual ou diminuição da libido (AYMONE, VALIATI, RESEM, PERES, 2013; VALADÃO et al., 2014; WAHLBRINK, REMPEL, MORESCHI, RODRIGUES, 2016).

O presente estudo possui como objetivo demonstrar aspectos relacionados ao ferro e a importância da doença ser diagnosticada e tratada precocemente, alterando o curso da doença e evitando possíveis agravamentos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, realizado através da busca por artigos disponíveis nas plataformas Scielo, LILACS, PubMed, Google Acadêmico e revistas eletrônicas. Não houve restrição do ano ou idioma de publicação.

METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um elemento químico de origem mineral, essencial em muitos processos fisiológicos do organismo, exercendo função como cofator para enzimas no transporte de oxigênio, na síntese de DNA, na produção de hemoglobina e mioglobina, na produção de energia oxidativa, na respiração mitocondrial e na inativação de EROs (CANÇADO, CHIATTONE, 2010; PAMPLONA, 2016; VALADÃO et al., 2014).

A concentração média de ferro no organismo adulto é de 4 a 5g, onde grande parte encontra-se ligado a hemoglobina e o restante distribui-se na composição de outras proteínas, enzimas e na forma de depósito (ferritina e hemossiderina) (PAIVA, RONDÓ, GUERRA-SHINOHARA, 2000).

Segundo AMARANTE et al., 2016 e GROTTO, 2010 o ferro utilizado pelo organismo é adquirido, sobretudo da dieta e da reciclagem de hemácias senescentes, sendo a sua quantidade absorvida conforme a necessidade do organismo. O ferro inorgânico, fornecido por vegetais e cereais, está presente na forma férrica (Fe^{3+}). A obtenção do ferro da dieta na forma heme corresponde a 1/3 do total, oriundo da hemoglobina (Hb) e mioglobina contidas na carne vermelha. Outros alimentos como ovos e laticínios, fornecem menor quantidade dessa forma, sendo mais bem absorvida que a forma inorgânica.

A maioria do ferro corporal provém do ferro dietético no estado férrico (Fe^{3+}) este é transformado na forma ferrosa (Fe^{2+}) sendo absorvido após ingestão, principalmente no duodeno e no jejuno pelas células da mucosa intestinal (enterócitos). A absorção do ferro acontece no epitélio duodenal superior que apresenta estruturas vilosas que ampliam a superfície de absorção. A proteína transportadora do heme-1 (HCP1), presente no ápice

da membrana das células do duodeno, tem como função a absorção do ferro hémico da dieta (ALVES, 2015; AMARANTE et al., 2016).

O HFE (classical hereditary hemochromatosis) encontra-se nas vilosidades do epitélio duodenal, no qual ligado ao receptor de transferrina e a beta-2-microglobulina, administram a quantidade de DMT1 (transportador de metal divalente 1), determinando a quantidade de ferro que deverá ser absorvida (HOLLAND, FERNANDES, 2016).

O ferro é liberado da protoporfirina pela heme oxigenase (HO), e o seu destino é conforme a demanda do organismo. Se a necessidade for baixa, o ferro permanece no enterócito sendo eliminado quando ocorrer descamação do epitélio intestinal. Quando há necessidades pelo organismo, este será transportado através da membrana basolateral para fora do enterócito até o plasma, onde será transportado pela transferrina (Tf). A Tf é responsável pelo transporte do ferro entre os sítios de absorção, estoque e utilização (AGUIAR, COLARES, XAVIER, XAVIER, 2014).

A transferrina é uma glicoproteína sintetizada e excretada pelo fígado, que além de solubilizar o ferro, ameniza sua reatividade e favorece que este seja liberado para as células. A ligação da transferrina a receptores específicos na superfície da membrana celular permite que este elemento seja transferido da corrente sanguínea até os tecidos. Deste modo, através do mediador ferroportina (responsável por liberar esse elemento para a corrente sanguínea) o ferro é transportado na forma ferrosa e oxidado a estado férrico pela hefestina (Heph), encarregada por essa conversão, uma oxidase similar à ceruloplasmina sérica (AGUIAR, COLARES, XAVIER, XAVIER, 2014).

A ferroportina é o único mecanismo de saída do ferro e atua como receptor da hepcidina. A hepcidina é um hormônio peptídeo circulante que atua regulando o uso, estoque e a absorção deste mineral. Atua como mediador regulando a função da ferroportina e em condições de sobrecarga de ferro, a hepcidina é induzida para diminuir os níveis de ferro circulante e assim proteger da toxicidade deste elemento. Maiores concentrações de hepcidina no plasma ocasiona maior retenção de ferro absorvido no enterócito sob a forma de ferritina (PORTO, OLIVEIRA, PINTO, 2012; WAHLBRINK, REMPEL, MORESCHI, RODRIGUES, 2016).

A fagocitose e a degradação de hemácias senescentes representam uma importante fonte deste mineral, pois sua maior parte está ligada à molécula de hemoglobina, dessa forma, a reciclagem do ferro é feita nos macrófagos reticuloendoteliais, no qual ocorre à degradação da hemoglobina e o ferro é liberado do grupo heme, com a participação da enzima heme oxigenase (ALVES, 2015; GROTTO, 2010).

SOBRECARGA DE FERRO

ALVES, 2015 descreve que a carência de ferro ocasiona consequências para o indivíduo, onde a manifestação mais significativa é a anemia. Entretanto, o excesso também é nocivo aos tecidos, no qual o ferro livre viabiliza a produção de EROs que lesam lipídeos, proteínas e DNA.

A hemocromatose clássica apresenta uma predominância masculina. Nas mulheres a apresentação clínica é ligeiramente mais precoce, em razão à perda fisiológica de ferro (menstruação, gravidez), retardando a acumulação deste mineral (AYMONE, VALIATI, RESEM, PERES, 2013).

A doença apresenta uma absorção intestinal de ferro anormal e o organismo, fisiologicamente, é incapaz de aumentar sua excreção em casos de sobrecarga, ocasionando o acúmulo líquido do mineral de 0,5 a 1,0 g/ano, sobretudo no fígado. O surgimento da doença tipicamente ocorre após o acúmulo de 20 g de ferro armazenado, condicionando sua deposição em órgãos parenquimatosos, com consequente dano funcional e estrutural destes (ALVES, 2015).

A hepcidina é o principal regulador da absorção do ferro. Quando a hepcidina liga-se à ferroportina (proteína exportadora de ferro) propicia sua internalização e degradação, impossibilitando a absorção intestinal deste mineral e diminuindo a liberação para o plasma. Dessa forma, a hepcidina age reduzindo os níveis plasmáticos de ferro, entretanto, há uma diminuição na produção de hepcidina em pacientes com HH, levando a acumulação do mineral no organismo (ALVES, 2015).

CLASSIFICAÇÃO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

A HH é dividida em subtipos:

. Hemocromatose Hereditária tipo I: mais clássica e mais frequente, está relacionada a mutações no gene HFE, localizado do braço curto do cromossomo 6 (6p22.1), estando presente na grande parte dos casos de HH, afetando populações caucasianas. As mutações mais frequentes identificadas nesse gene são: C282Y, H63D e S65C (AGUIAR, COLARES, XAVIER, XAVIER, 2014).

. Hemocromatose Hereditária tipo IIA e IIB: também chamada de hemocromatose juvenil, corresponde a formas mais graves da doença, manifestando-se geralmente antes dos 30 anos de idade, podendo levar o paciente à morte por falha cardíaca. O tipo IIA está ligado a uma mutação no cromossomo 1q21 do gene da hemojuvelina (HJV), enquanto o tipo IIB está associado à mutação no cromossomo 19q31 do gene da hepcidina (HAMP) (FARIA, 2015).

. Hemocromatose Hereditária tipo III: está relacionada com mutação no gene receptor de transferrina 2 (TRF2), localizado no cromossomo 7q22, sendo observadas as mutações Y250X e Q690P (HOLLAND, FERNANDES, 2016).

. Hemocromatose Hereditária tipo IV: é o único tipo desta patologia que apresenta uma transmissão autossômica dominante. Apresenta mutações no gene ferroportina (SLC40A1) localizado no cromossomo 2q32 (FARIA, 2015).

DIAGNÓSTICO

CANÇADO, CHIATTONE, 2010 afirma que o diagnóstico da HH envolve a constatação da sobrecarga de ferro associada à pesquisa da mutação do gene HFE ou outros, relacionados à homeostase de ferro. Confirmam o diagnóstico, duas dosagens consecutivas de saturação de transferrina com os valores para ambos os gêneros acima de 45%, e da ferritina sérica acima de 300 ng/ml nos homens e acima de 200 ng/ml nas mulheres, e a presença de mutação do gene.

Apesar dos sintomas iniciais serem geralmente inespecíficos, os sintomas mais comuns para investigação de HH incluem fadiga, dores abdominais, artralgia/artrite, diminuição da libido ou impotência e emagrecimento (SANTOS, CANÇADO, TERADA, GUERRA-SHINOHARA, 2009).

Deve-se como abordagem inicial, após suspeita clínica da doença, avaliar os parâmetros do metabolismo do ferro, a saturação de transferrina, ferritina sérica e a capacidade de ligação do ferro insaturado. Além disso, devem ser investigadas as mutações relacionadas à homeostasia do ferro através de testes genéticos. De 97 a 100% dos homozigotos da mutação C282Y tem saturação de transferrina acima de 45% (AGUIAR, COLARES, XAVIER, XAVIER, 2014).

O mais sensível e precoce na constatação da sobrecarga de ferro presente na HH é a saturação de transferrina, apresentando sensibilidade acima de 90%, sendo utilizada como teste de rastreamento. Está frequentemente elevada antes do surgimento dos sinais associados à sobrecarga (CANÇADO, CHIATTONE, 2010).

A ferritina sérica, quando há níveis acima de 1000μg/L sugere fibrose avançada ou cirrose, porém, por ser uma proteína de fase aguda, pode estar elevada em processos inflamatórios e neoplasias, não tendo especificidade se utilizada sozinha, mas na inexistência desses quadros patológicos, é um ótimo preditor da progressão da HH (PAMPLONA, 2016).

A dosagem de ferro é um teste que apresenta baixa sensibilidade e especificidade, não sendo tão específica para o diagnóstico da hemocromatose, pois há variações intra e interlaboratoriais e variações diárias, além da elevação pós-prandial. O seu valor normal é de aproximadamente 20 μmol/L, um pouco mais elevado no sexo masculino, e encontra-se acima desse valor quando há sobrecarga (AGUIAR, COLARES, XAVIER, XAVIER, 2014).

Segundo PAMPLONA, 2016 o diagnóstico de sobrecarga de ferro pode ser comprovado através da biópsia hepática, sendo uma opção eficiente, demonstrando o aumento desse elemento no fígado, juntamente com a dosagem da concentração no tecido hepático, permitindo dessa forma verificar o grau de lesão do tecido. Porém, pode apresentar riscos aos pacientes submetidos, por ser um procedimento invasivo, devendo ser realizado somente por profissionais devidamente habilitados.

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) possibilita a mensuração indireta de ferro em diferentes órgãos, sendo um importante aliado para o diagnóstico da sobrecarga do mineral, além de ser um exame não invasivo (CANÇADO, CHIATTONE, 2010).

Confirmada alterações em marcadores de acúmulo de ferro, aconselha-se investigação genética. Para detecção das mutações, a genotipagem é um teste útil. Podem ser detectadas com a técnica de PCR (reação de cadeia de polimerase), através da análise de Polimorfismos de Fragmentos de Restrição. Essa técnica permite a amplificação de regiões específicas do DNA. No final da reação, o produto amplificado da PCR pode ser

detectado através da eletroforese (AGUIAR, COLARES, XAVIER, XAVIER, 2014; HOLLAND, FERNANDES, 2016).

TRATAMENTO

É importante destacar que o tratamento deve ser iniciado assim que constatada a sobrecarga de ferro, preferencialmente ainda na fase assintomática da doença, a fim de evitar danos irreversíveis aos órgãos e o desenvolvimento de fibrose ou cirrose hepática (CANÇADO, CHIATTONE, 2010).

DOMINGUES, 2017 descreve a Flebotomia como o tratamento de primeira linha para a HH, sendo a mais segura, eficaz e econômica, permitindo eliminar o excesso de ferro do organismo e controlar sua sobrecarga. Conforme o quadro clínico e a carga de ferro do paciente, o tratamento pode ser semanalmente ou por um período maior, retirando-se aproximadamente de 200 a 250 mg de ferro por sessão presente em 400 a 500 ml de sangue. Pacientes com hemocromatose tipo 4, apesar da elevação dos níveis de ferritina, tornam-se rapidamente anêmicos, pois não toleram um regime semanal de flebotomia. Nesses casos, a eritropoietina, pode ajudar na tolerância hematológica à terapia.

A terapia com quelantes de ferro é indicada em algumas situações quando a flebotomia não é viável e eficaz. A deferoxamina em razão da sua baixa absorção gastrointestinal e meia vida curta, possui aplicação subcutânea, por infusão contínua ou duas vezes ao dia pela mesma via. Porém, há complicações potenciais com o seu uso crônico, como lesões retinianas e infecções por *Yersinia sp*. (AYMONE, VALIATI, RESEM, PERES, 2013).

Em pacientes com cirrose avançada ou hepatocarcinoma, com a finalidade de aumentar a sobrevida desses pacientes, pode ser recomendado o transplante hepático, pois o quadro clínico da lesão causada não é resolvido com a retirada do excesso de ferro. Entretanto, alguns trabalhos demonstraram que esses pacientes possuem pior prognóstico no pós-transplante (HOLLAND, FERNANDES, 2016; VILLANI et al., 2010).

No que se refere à orientação nutricional, torna-se importante às implicações alimentares e nutricionais para pacientes com HH. Como estes pacientes apresentam absorção de ferro aumentada, doses elevadas de ferro podem ser tóxicas, sendo o controle de sua ingestão complemento ao tratamento (DOMINGUES, 2017).

Segundo VILLANI et al., 2010 alimentos ricos em ferro devem ser evitados, como carne vermelha e fígado (ricas fontes de ferro), azeitonas pretas, chocolate, suplementos vitamínicos contendo ferro e vitamina C (aumenta a absorção intestinal de ferro) e bebidas alcoólicas (aceleram os danos hepáticos).

Em contrapartida, o consumo de hortofrutículas deve ser privilegiado, pela riqueza em fibras e antioxidantes essenciais. Os espinafres, por exemplo, contêm oxalatos que prejudicam a absorção de ferro contido neste hortícola. Ácido fenólico, flavonoides e taninos são potentes inibidores da absorção de ferro (DOMINGUES, 2017).

CONCLUSÃO

O ferro desempenha notável importância para a homeostasia celular. Além de sua deficiência ocasionar consequências para o organismo, o excesso também é nocivo para os tecidos. A Hemocromatose Hereditária é um distúrbio genético caracterizado pela sobrecarga deste elemento, ocasionando o seu acúmulo em vários tecidos e órgãos. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, bioquímicos e genéticos. A flebotomia e a deferoxamina são exemplos de opções terapêuticas existentes.

Como os portadores da doença possuem sintomas inespecíficos, isso contribui para diagnósticos tardios e nos estágios mais avançados da doença. Dessa forma, a HH possui grande importância ser diagnosticada e tratada precocemente, alterando o curso da doença e seus desfechos, minimizando a progressão e as complicações futuras, podendo evitar agravamentos como a cirrose hepática, hepatocarcinoma, disfunção do miocárdio e diabetes mellitus, restabelecendo a expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Karina Marini; COLARES, Thalles Danylo Souza; XAVIER, Mauro Aparecido de Sousa; XAVIER, Alessandra Rejane Ericsson de Oliveira. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à hemocromatose hereditária. **Biotemas**, Santa Catarina, v. 27, n. 1, p. 133-142, 2014.

ALVES, Hirisleide Bezerra. Parâmetros clínicos da hemocromatose hereditária: toxicidade tecidual resultante da absorção excessiva de ferro. **Estação Científica (UNIFAP)**, Macapá, v. 4, n. 1, p. 07-15, 2015.

AMARANTE, Marla Karine et al. Anemia Ferropriva: uma visão atualizada. **Biosaúde**, v. 17, n. 1, p. 34-35, 2016.

AYMONE, Willian Cassuriaga; VALIATI, Vanessa; RESEM, Maria da Graça de Faria Santos; PERES, William. Hemocromatose hereditária. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 101, n. 6, p. 27-33, 2013.

CANÇADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.

DOMINGUES, Cristiana Silva. Diabetes Mellitus no contexto da Hemocromatose Hereditária, 2017. 25 f. Revisão Temática - Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, 2017.

FARIA, Ricardo Manuel Pinheiro Freire de Albuquerque. *Hemocromatose Hereditária Não-Clássica – pesquisa de mutações em genes relacionados com o metabolismo do ferro e estudos funcionais de uma nova variante da proteína hemojuvelina.* 2015. 144 f. Dissertação Mestrado em Análises Clínicas – Departamento de Bioquímica e Biologia Humana, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.

GROTTO, Helena Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 08-17, 2010.

HOLLAND, Jeniffer; FERNANDES, Alessandra Barone Briani. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA. **Atas de Ciências da Saúde**, São Paulo, v. 4, n. 4, p. 51-65, 2016.

MARTINELLI, Ana L. C. Hemocromatose hereditária: muito além do HFE. Sociedade Brasileira de Hepatologia. São Paulo: Atha Comunicação e Editora. Disponível em: <http://sbhepatologia.org.br/fasciculos/26.pdf>. Acesso em: 20 março 2019, v. 28, n. 8, 2017.

PAIVA, Adriana A.; RONDÓ, Patrícia H. C.; GUERRA-SHINOHARA, Elvira M. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 4, p. 421-426, 2000.

PAMPLONA, Ana Laura de Borba. *HEMOCROMATOSE RELACIONADA AO TRF2 E HAMP: REVISÃO DA LITERATURA*. 2016. 22 f. Dissertação (Especialista em Análises Clínicas) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

PORTO, Graça; OLIVEIRA, Susana; PINTO, Jorge Pereira. Hepcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro. **Jornal Português de Gastrenterologia**, Lisboa, v. 19, n. 1, jan. 2012.

SANTOS, Paulo C. J. L.; CANÇADO, Rodolfo D.; TERADA, Cristiane T.; GUERRA-SHINOHARA, Elvira M. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 192-202, 2009.

VALADÃO, Analina Furtado et al. DIAGNÓSTICO MOLECULAR PARA HEMOCROMATOSE: UM ESTUDO DE CASOS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, Maringá, v. 6, n. 3, p. 23-29, mai. 2014.

VILLANI, Karla Julião et al. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA RELACIONADA AO GENE HFE. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 2, n. 1, p. 14-21, 2010.

WAHLBRINK, Daiane; REMPEL, Claudete; MORESCHI, Claudete; RODRIGUES, João Batista Pozzato. CARACTERÍSTICAS DA HEMOCROMATOSE: UMA REVISÃO NARRATIVA. **Saúde (Santa Maria)**, p. 25-36, jul. 2016.