

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA LAURA DE BORBA PAMPLONA

**HEMOCROMATOSE RELACIONADA AO TRF2 E HAMP: REVISÃO DA
LITERATURA**

CURITIBA

2016

ANA LAURA DE BORBA PAMPLONA

**HEMOCROMATOSE RELACIONADA AO TRF2 E HAMP: REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito para obtenção do título de Especialista, Curso de especialização em Análises Clínicas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Prof. Drº Railson Hennenberg

CURITIBA

2016

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	10
2.1 OBJETIVO GERAL	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3 MATERIAL E MÉTODOS	11
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1 RELEVÊNCIA DO FERRO NO ORGANISMO	12
4.2 HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA	14
4.3 HEMOCROMATOSE E O RECEPTOR 2 DA TRANSFERRINA E HEPCIDINA ..	18
REFERÊNCIAS	21

RESUMO

A hemocromatose trata-se de uma patologia que pode resultar tanto de defeitos genéticos quanto de complicações de doenças hepáticas ou algumas formas específicas de anemia. A doença leva ao aumento progressivo na quantidade de ferro armazenada no organismo, principalmente em órgãos parenquimatosos, levando ao dano funcional dos mesmos. A hemocromatose hereditária é oriunda de genes que codificam HFE, hepcidina, receptor de transferrina 2 (TfR2), ferroportina e mutações dos genes codificadores de HJV (hemojuvelina). A HH é classificada em tipos, sendo a tipo I relacionada a mutações no gene HFE; a tipo II se subdivide em tipo IIA (gene HJV) e tipo IIB (gene HAMP); a tipo III é associada a mutações no receptor 2 da transferrina (TfR2) enquanto que a tipo IV é a única que se transmite de forma autossômica dominante. Através de revisão de literatura, o presente trabalho tem como objetivo abordar as mutações genéticas na HH relacionada ao receptor 2 da transferrina e a hepcidina, destacando sua importância no diagnóstico da HH. A suspeita de casos de HH pode ser realizado através da alteração de exames de rotina. A Saturação da Transferrina (ST%) parece ser um marcador precoce e sensível na verificação da sobrecarga de ferro na HH, mesmo antes das elevações da ferritina. Valores superiores a 50% em mulheres e nos homens superior a 60% sugerem HH. A ferritina, na ausência de quadros inflamatórios, é um ótimo preditor da progressão da HH, pois sua correlação com o estoque de ferro é excelente. Em pacientes com suspeita de HH é relevante proceder duas dosagens consecutivas de ST. A determinação das mutações nestes casos é indicada para o melhor entendimento da gravidade e do tratamento da HH, sendo que a pesquisa do gene HAMP e de mutações no gene que codifica o receptor de transferrina 2 (TfR2) são importantes para a completa classificação dos casos de HH.

Palavras-chaves: hemocromatose, gene HAMP, receptor de transferrina 2.

ABSTRACT

Hemochromatosis is a pathology that can result from both genetic defects and complications of liver disease or some specific forms of anemia. The disease leads to a progressive increase in the amount of iron stored in the body, especially in parenchymal organs, leading to their functional damage. Hereditary hemochromatosis originates from genes encoding HFE, hepcidin, transferrin 2 receptor (TfR2), ferroportin and mutations of the HJV (haemojuvelin) coding genes. HH is classified into types, type I being related to mutations in the HFE gene; Type II is subdivided into type IIA (HJV gene) and type IIB (HAMP gene); Type III is associated with mutations at the transferrin receptor 2 (TfR2) whereas type IV is the only one that is transmitted in an autosomal dominant manner. Through a review of the literature, the present work aims to address the genetic mutations in HH related to transferrin receptor 2 and hepcidin, highlighting its importance in the diagnosis of HH. Suspected cases of HH can be performed by changing routine exams. Transferrin Saturation (ST%) appears to be an early and sensitive marker in the assessment of iron overload in HH, even before ferritin elevations. Values greater than 50% in women and in men over 60% suggest HH. Ferritin, in the absence of inflammatory conditions, is a good predictor of HH progression, since its correlation with the iron stock is excellent. In patients with suspected HH, two consecutive doses of TS are relevant. The determination of the mutations in these cases is indicated for the better understanding of the severity and the treatment of HH, and the research of the HAMP gene and of mutations in the gene that encodes the transferrin receptor 2 (TfR2) are important for the complete classification of the cases Of HH.

Key-words: Hemochromatosis, HAMP gene, transferrin receptor 2

1 INTRODUÇÃO

Organismos multicelulares regulam o consumo de calorias, oligoelementos e outros nutrientes por meio de mecanismos complexos de retorno. No caso do ferro, o corpo identifica os depósitos de ferro, suas necessidades para hematopoiese e situação de processos inflamatórios, além de regular o consumo de ferro modulando a absorção do íon a partir da dieta, processo que se dá no intestino. De fato, tanto o fígado quanto o intestino participam da coordenação do consumo de ferro pelo organismo, o fígado percebe sinais de processos inflamatórios e as concentrações de ferro no organismo, secretando o hormônio peptídeo, hepcidina (CHEN; ENNS, 2012).

O ferro é metal biodisponível na forma de íons, essencial para o metabolismo energético celular e para o transporte de oxigênio em humanos. Em adultos saudáveis sua concentração usualmente é de 3 a 4 g, a maior quantidade, cerca de 1,5 a 3,0 g está ligada ao grupamento heme da hemoglobina na função principal de oxigenar os tecidos, o restante encontra-se armazenado sob a forma de ferritina ou hemossiderina nas células do sistema mononuclear fagocitário, especialmente no fígado, baço e medula óssea. Uma porção menor, aproximadamente 300mg é encontrada na mioglobina, na catalase e nos citocromos (LEAL et al, 2014).

As principais fontes de obtenção do ferro são a alimentação, degradação e fagocitose de hemácias senescentes. O mecanismo regulador do conteúdo de ferro no organismo se dá através do epitélio superior do duodeno no intestino (ALVES, 2014). A absorção e eliminação de ferro diárias se equivalem, cerca de 1 a 2 mg/dia, no entanto através do sistema de fagocitose da hemoglobina aproximadamente 20 a 30 mg do metal são reaproveitados (LEAL et al, 2014).

De forma fisiológica não há uma via de eliminação do excesso de ferro armazenado ou absorvido, mesmo quando há acúmulo deste, assim, o aumento progressivo do estoque de ferro por qualquer uma das vias (gastrointestinal ou parenteral) acarreta na sobrecarga patológica de ferro, que é bastante reativo e nocivo ao organismo na forma livre (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

Sob condições de ferro elevado ou processos inflamatórios, os níveis de hepcidina aumentam. A hepcidina liga-se às proteínas que transportam o ferro, ferroportina (FPN), promovendo a internalização ou degradação das mesmas. Baixos

níveis de FPN reduzem a saída de ferro e macrófagos das células epiteliais do intestino para a circulação sanguínea. Disfunções no metabolismo de ferro podem resultar no acúmulo anormal de ferro no corpo, bem como em anemias (CHEN; ENNS, 2012).

Como uma das causas que levam a disfunções nos níveis de ferro no organismo destaca-se a hemocromatose hereditária (HH), uma doença genética, que acarreta sobrecarga de ferro no organismo, já que o intestino absorve um montante de ferro maior do que é necessário e adequado para as funções orgânicas. A condição é grave e pode levar a lesões nos órgãos, causando cirrose hepática, cardiopatias, diabetes, artrite, hipogonadismo e pigmentação da pele (AGUIAR et al, 2014).

O ferro é essencial para a maioria dos processos desenvolvidos pelo organismo, porém, quando ocorre uma absorção acentuada, o corpo não consegue aumentar a excreção do mesmo e, assim, ocorre uma sobrecarga e, conseqüentemente, uma patologia passa a ser percebida. De modo geral, a hemocromatose está associada à mutação do gene HFE, que causa acúmulo de ferro no fígado, coração, pâncreas, pele e articulações, levando à insuficiência funcional e, na falta de tratamento adequado, a morte (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A hepcidina trata-se de um hormônio peptídico circulante, com 25 aminoácidos em sua composição, cuja sintetização se dá no fígado e pode ser detectado na urina e no sangue. Trata-se do principal regulador sistêmico da homeostase do ferro, coordenando sua utilização e armazenamento no organismo, mediando no ciclo de absorção de ferro entre fígado e intestino e, assim, pode ser utilizada como biomarcador na regulação do metabolismo de ferro (LEMOS et al, 2010).

Por sua vez, a transferrina trata-se de uma proteína com atuação crucial no transporte de ferro, sintetizada e secretada pelo fígado, sendo que sua ligação a ele permite o aumento de sua solubilidade e, assim, o ferro é transportado e liberado de forma eficiente nas células (KAPLAN; WARD; DE DOMENICO, 2011).

Na maioria dos tecidos, o TfR1 é o responsável pela maior absorção de ferro através da interação com os vínculos de ferro Tf. Recentemente, porém, identificou-se o TfR2 como um segundo e distinto TfR que poderia ser responsável pela absorção de Tf no fígado no casos em que não há absorção pelo TfR1 (CHEN; ENNS, 2012).

Diante da relevância do ferro para a manutenção da saúde, já que é imprescindível funções vitais, inúmeros estudos vêm sendo realizados no sentido de

compreender o metabolismo do ferro no corpo, bem como os mecanismos que levam a sua deficiência ou acúmulo excessivo (SIGNORINI; SIGNORINI, 2015).

Tanto os avanços tecnológicos recentes, bem como os inúmeros estudos conduzidos na área, permitiram uma compreensão ampla e aprofundada dos mecanismos que podem levar à ausência ou sobrecarga de ferro no organismo e, com isso, dados sobre a hemocromatose hereditária também passam a ser mais bem conhecidos e elucidados. A HH trata-se de uma doença grave, porém, previsível e, assim, quanto maior a compreensão a respeito de suas características, mais eficiente o diagnóstico e tratamento (AGUIAR et al, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de abordar as mutações genéticas na Hemocromatose Hereditária relacionada ao receptor 2 da transferrina e a hepcidina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos foram definidos como:

- Compreender a relevância do ferro para o organismo;
- Destacar o metabolismo do ferro;
- Descrever a hemocromatose hereditária;
- Abordar a ligação entre a hemocromatose hereditária e o receptor 2 da transferrina e hepcidina; e
- Verificar os marcadores genéticos para este grupo de hemocromatose hereditária não relacionada ao HFE.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo foi desenvolvido por meio de revisão narrativa de literatura com base em publicações diversas, apresentando-se os estudos desses autores sobre o tema em questão: Hemocromatose relacionada aos genes TRF2 e HAMP.

Procedeu-se de uma busca bibliográfica em fontes constituídas por recursos eletrônicos nas bases: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Health Information from the National Library of Medicine (Medline), Web of Science, Scopus e na biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library On-line (SciELO), publicados no período de 2007 a 2016, um período de 10 anos de publicação dos artigos, com o intuito de demonstrar a evolução do tema ao longo de uma década, bem como destacar os achados mais recentes sobre ele.

Os descritores utilizados foram: hemocromatose; hemocromatose hereditária; TRF2; transferrina; hepcidina. Em inglês os descritores foram definidos como: hemochromatosis; hereditary hemochromatosis; TRF2; transferrin, hepcidin.

Depois de identificados os artigos, estes foram analisados e os que atenderam aos objetivos do estudo, encontravam-se no idioma português ou inglês (idiomas selecionados para estudo) e cuja publicação tenha ocorrido nos últimos 10 anos foram incluídos no roteiro para estudos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 RELEVÂNCIA DO FERRO NO ORGANISMO

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular e necessário para o transporte de oxigênio, para a síntese de DNA e o metabolismo energético. O ferro é cofator para as enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e atua na fixação de nitrogênio. Nos mamíferos, sua principal utilização refere-se à síntese da hemoglobina, eritroblastos, mioglobina nos músculos e citocromos no fígado. A deficiência de ferro pode causar danos ao organismo, destacando-se a anemia a forma mais conhecida de deficiência de ferro e que pode levar a consequências graves. Por outro lado, o excesso de ferro gera danos aos tecidos, pois o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio, tóxicas e com potencial de causar danos a proteínas, lipídeos e DNA, verificando-se que o equilíbrio no metabolismo do ferro é indispensável (GROTTO, 2008).

“Constitui um elemento essencial para a vida e participa de numerosas funções estruturais e metabólicas nas células, graças à sua química flexível e potencial oxi-redutor” (ALVES, 2014, p. 8).

Sabe-se que a deficiência ou excesso de alguns elementos podem causar efeitos graves sobre a saúde humana, de acordo com a absorção, metabolismo e grau de interação dos processos psicológicos desses elementos. Destaca-se, dentre eles, o ferro, essencial para processos como o transporte de oxigênio, síntese de ácido desoxirribonucleico, entre outros. Como o ferro pode formar radicais livres, sua concentração no organismo deve ser cuidadosamente regulada, já que o excesso pode levar a danos nos tecidos. Alterações na concentração de ferro são muito comuns e podem levar a diferentes doenças com variadas manifestações clínicas, variando desde a anemia até a hemocromatose, aumentando a possibilidade de doenças degenerativas (ABBASPOUR; HURRELL; KELISHADI, 2014).

O ferro necessário para o organismo pode ser obtido por meio da dieta ou por reciclagem de hemácias senescentes. Uma dieta normal engloba de 13 a 18 mg de ferro, sendo que apenas 1 ou 2 mg são absorvidos na forma inorgânica ou heme. A acidez e presença de agentes solubilizantes, como o açúcar, são fatores que

favorecem a absorção intestinal de ferro. A maior parte de ferro inorgânico se encontra em vegetais e cereais. Ovos e laticínios apresentam menor quantidade de ferro da forma heme, também comum em carne vermelha, porém, esta forma é mais bem absorvida do que a forma inorgânica (GROTTO, 2008).

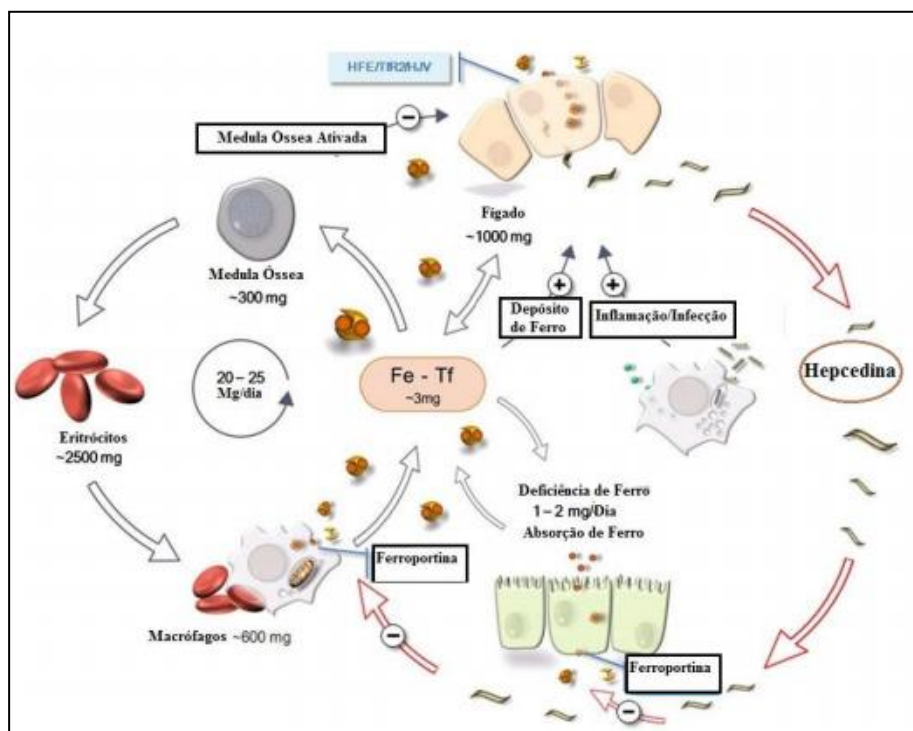
Os estudos de Lemos et al (2010) demonstram que o ferro atua diretamente no transporte e armazenagem de moléculas de oxigênio, como hemoglobina e mioglobina, bem como de enzimas que catalisam as reações de óxido-redução, importantes para que o organismo possa gerar energia e produzir intermediários metabólicos para a defesa do organismo. De forma geral a concentração de ferro está regulada para evitar o excesso e a toxicidade, ou a falta dele, que pode causar anemias, provendo as quantidades necessárias para os órgãos. A hepcidina trata-se de um dos mais relevantes reguladores da homeostase do ferro e provável mediador de anemia, doenças crônicas e inflamação.

O ferro é transportado no plasma por meio da Transferrina (Tf) (glicoproteína de 80 KDa) cuja sintetização e secreção se dá no fígado, retina, testículos e cérebro. Possui dois sítios homólogos que, em pH neutro, conseguem transportar dois átomos de Fe^3 . A Tf solubiliza o ferro, atenua sua reatividade e facilita a liberação para as células e, de forma geral, suporta o transporte de até 12 mg de ferro, porém, na realidade, acaba transportando 3 mg, de modo que 30% da Tf está saturada com ferro. É na mitocôndria que ocorre a síntese do heme e biossíntese dos clusters Fe-S, porém o mecanismo de entrada do ferro na mitocôndria ainda não está totalmente esclarecido (GROTTO, 2008).

Chen e Enns (2012) citam que o fígado tem papel essencial na homeostase do corpo e na secreção de hepcidina. As células de Kupffer do fígado conduzem células vermelhas e hemoglobina pelos receptores, salvam o ferro liberado da hemoglobina e secretam o ferro como Fe^2 pela FPN.

O montante de ferro absorvido da dieta tende a ser baixo, variando de 5% a 35%, conforme as circunstâncias e o tipo do ferro consumido. A absorção se dá pelos enterócitos, por meio de transportador de metal divalente, membro do grupo de solutos portadores de proteínas, de modo prevalente no duodeno e jejuno superior. O ferro é, então, transferido pela mucosa duodenal para o sangue, onde é transportado pela transferrina para as células da medula óssea para a eritropoiese, produzindo células vermelhas (ABBASPOUR; HURRELL; KELISHADI, 2014).

FIGURA 1- METABOLISMO DO FERRO – HEMOSTASE NO ORGANISMO HUMANO.



FONTE: Tavares e Henrique (2015).

No que tange as demandas de ferro do organismo, destaca-se que nos primeiros meses de vida, as necessidades dos indivíduos são supridas pelas pequenas quantidades de ferro presentes no leite materno. Dos 4 aos 4 meses essa demanda torna-se maior, de 0,7 a 0,9 mg/dia, mantendo-se assim até o primeiro ano. Entre 1 e 6 anos de idade, a quantidade de ferro no organismo é duplicada e, na adolescência, torna-se bastante elevada, visando oferecer suporte ao processo de crescimento. Nas meninas o crescimento mais acentuado é antes da menarca, porém, não se encerra nesse período, enquanto entre meninos a puberdade marca demandas maiores de ferro, inclusive acima das necessidades de mulheres em período menstrual (ABBASPOUR; HURRELL; KELISHADI, 2014).

4.2 HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

O ferro é descrito como elemento essencial para a manutenção da vida, considerando-se que uma expressiva parte das funções estruturais e metabólicas das células demanda de ferro para ocorrer. Destaca-se, porém, que o excesso de ferro no organismo pode tornar-se tóxico, levando à hemocromatose, resultando de

deficiências genéticas (hereditária) ou oriunda de algumas doenças hepáticas ou certas formas de anemia. Geralmente o conteúdo de ferro no organismo varia de 4 a 5 g, porém, nos casos de hemocromatose o nível poderá variar de 20 a 40g, devido à absorção excessiva e disfuncional do intestino, ultrapassando as necessidades fisiológicas, mesmo em casos de ingestão normal (AGUIAR et al, 2014).

Aguiar et al (2014) esclarecem que a hemocromatose foi descrita por Armaud Trousseau no ano de 1865, na França, em um paciente com diabetes e cirrose. No ano de 1889 o patologista alemão Von Recklinghausen citou o termo hemocromatose, após haver descoberto que os pacientes apresentavam as células do fígado pigmentadas pelo ferro.

A hemocromatose trata-se de uma patologia que pode resultar tanto de defeitos genéticos quanto de complicações de doenças hepáticas ou algumas formas específicas de anemia. A doença leva ao aumento progressivo na quantidade de ferro armazenada no organismo, principalmente em órgãos parenquimatosos, levando ao dano funcional dos mesmos com o passar do tempo, caso não haja tratamento adequado (ALVES, 2014).

A hemocromatose, na maioria dos casos, trata-se de uma condição genética, sendo a HH uma doença autossômica recessiva, atingindo o gene HFE em sua maioria, aumentando inapropriadamente a absorção de ferro pelo intestino, levando ao acúmulo progressivo do ferro em órgãos e tecidos, com ênfase no fígado, coração, pâncreas, pele e articulações, de modo que esses órgãos ficam comprometidos e, eventualmente, a gravidade da condição se torna muito elevada (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A regulação da absorção de ferro no organismo ocorre, de forma predominante, em função da proteína hepcidina (LEAP1), codificada pelo gene HAMP, sintetizada no fígado e produzida de modo mais intenso quando há aumento dos depósitos de ferro, lipopolissacarídeos e interleucina no organismo. No caso de anemias, hipóxia tecidual, eritropoiese ineficaz e alcoolismo, se dá a inibição da hepcidina (ALVES, 2014).

A hemocromatose hereditária é oriunda de genes que codificam HFE, hepcidina, receptor de transferrina 2 (TfR2), ferroportina e mutações dos genes codificadores de HJV (hemojuvelina). A hemocromatose secundária advém de sobrecarga de ferro parenteral, anemia aplástica, doença falciforme, injeções de ferrodextrano, síndromes mieloplásticas, eritropoiese ineficaz, anemia sideroblástica,

talassemia, deficiência de piruvato quinase C, aumento da ingestão oral de ferro, atransferrinemia congênita, doença hepática crônica e hemocromatose neonatal (ALVES, 2014).

Ainda que o organismo apresente um mecanismo de regulação do ferro, fatores genéticos e ambientais podem alterar seu funcionamento e, assim, os níveis de ferro ficam aumentados ou reduzidos. No caso da sobrecarga por ferro, sua ocorrência afeta diferentes órgãos, principalmente as células parenquimais, o que conduz à produção de espécies reativas de oxigênio, capazes de causar danos as estruturas intracelulares, desenvolvimento de cirrose, cardiomiopatias, diabetes, hipogonadismo e pigmentação da pele. A Hemocromatose afeta, de modo acentuado, o fígado, pâncreas, coração e gônadas (FARIA, 2015).

Segundo Marques et al (2013), a HH é uma anomalia da população caucasiana com incidência de 1 para 300-400. Seu gene foi identificado no braço curto do cromossomo 6, sendo que 80% a 90% dos casos são de indivíduo homozigotos para a mutação de C282Y. Apesar de apresentar diferentes complicações, as mais relevantes são cirrose e carcinoma hepatocelular. Carcinoma primário de fígado corresponde a 45% das mortes em indivíduos com HH, sendo que seu risco de desenvolver uma neoplasia primária do fígado é 200 vezes acima do que a população em geral.

Estudos apontam que a mutação C282Y do gene HFE é a mais comum em indivíduos caucasianos no noroeste da Europa, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, enquanto na Europa oriental e meridional, África do Norte e oriente médio sua frequência pode ser classificada como intermediária. Já nas populações asiáticas, africanas e afro descendentes das Américas Central e do sul, sua ocorrência é considerada rara. No caso da população brasileira, a mutação do C282Y do gene HFE é de 3 a 8 vezes menor do que em caucasianos do norte europeu (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

A presença de mutação no gene HFE indica a existência de alteração genética relacionada à HH e maior predisposição ao desenvolvimento do fenótipo da doença, mas não é suficiente para o diagnóstico de HH, pois a penetrância do alelo mutante e a expressão fenotípica da doença são relativamente baixas, tornando bastante difícil prever quem desenvolverá ou não o quadro clínico da doença (SANTOS et al, 2009, p. 196).

De acordo com Santos et al (2009), as manifestações clínicas mais comuns em pacientes com HH tendem a ser inespecíficas no início, tais como fadiga,

artralgia/artrite, dor abdominal, redução da libido ou impotência e perda de peso sem causas evidentes (dieta). Caso não seja aplicado o tratamento adequado, outros sintomas passam a ser percebidos, como a fibrose portal, cirrose hepática, insuficiência hepática, adelgaçamento e hiperpigmentação da pele, hipogonadismo, diabetes e hipotireoidismo. Ocorre ainda um grave comprometimento cardíaco em função do excesso de ferro, sendo uma causa relevante de morte entre esses pacientes.

Segundo Santos (2010) a HH é mais comum em homens do que em mulheres, já que nas mulheres ocorre uma maior perda de ferro, tanto no período menstrual quanto durante as gestações, enquanto no homem não existe uma ocorrência natural que leve à redução das taxas de ferro no organismo. As mulheres que apresentam HH tendem a desenvolver os sintomas clínicos de modo mais tardio se comparadas aos homens, justamente em função de haver perda de quantidades relevantes de ferro durante sua vida, com ênfase antes da menopausa.

O diagnóstico de HH toma por base a detecção da sobrecarga de ferro associada à mutação do gene HFE ou outros, relacionados à homeostase de ferro. A biópsia hepática trata-se de uma opção muito eficiente para o diagnóstico da condição, pois demonstra a histoquímica do aumento de ferro no fígado, além da dosagem da concentração de ferro no tecido hepático, permite verificar o grau de lesão do fígado, caso já tenha se desenvolvido. Além disso, a biópsia hepática permite verificar a ocorrência de cirrose hepática, diretamente relacionada ao carcinoma hepatocelular (SANTOS et al, 2009).

Não se pode ignorar, porém, que a biópsia trata-se de um procedimento invasivo e, como tal, apresenta riscos potenciais para os pacientes submetidos ao procedimento. Somente profissionais devidamente preparados para o procedimento podem realizá-los com menores índices de riscos associados. A biópsia não é iniciada em casos de pacientes com genótipo homocigoto para a mutação C282Y, com atividade normal na transaminase e concentração de ferritina sérica <1.000 ug/L sem hepatomegalia (SANTOS, 2010).

Tavares e Henrique (2015) destacam que no caso de pacientes com suspeita de HH é relevante proceder de duas dosagens consecutivas de Saturação de Transferrina, devendo o valor ser maior de 45% em homens e mulheres, dosagem de ferro sérico acima de 200 ng/ml em mulheres e 300 mg/ml em homens. A homocigose

da mutação C282Y e C282Y/H63D confirmam as suspeitas da presença de hemocromatose hereditária relacionada ao HFE.

A saturação da transferrina é precoce e sensível na verificação da sobrecarga de ferro na HH, por isso é utilizada como teste de rastreamento, sua sensibilidade é maior que 90% e freqüentemente apresenta aumento em adultos jovens antes da elevação da ferritina e do desenvolvimento sobrecarga de ferro. Os valores esperados para população sadia giram em torno de 30% a 40% e na hemocromatose usualmente estão acima de 50% em mulheres e nos homens superior a 60% (AGUIAR et al., 2014).

Já a ferritina é uma proteína de fase aguda e também se eleva em processos inflamatórios e neoplasias, porém na ausência destes quadros patológicos é um ótimo preditor da progressão da HH, pois sua correlação com o estoque de ferro é excelente. No entanto, em complicações como fibrose e cirrose não demonstra especificidade se utilizado isoladamente (AGUIAR et al., 2014).

O tratamento deve ter início imediato, ou seja, logo após a confirmação da condição, preferencialmente até o estágio 2, já que quanto mais avançada estiver a condição, maiores os danos sofridos pelo organismo e menores as chances de controle e reversão do quadro. Com o início precoce do tratamento, a sobrevivência desses pacientes equivale a outros indivíduos sem a condição, além de permitir uma vida qualitativa, sem sofrimento em função tanto dos sintomas quanto dos agravos comuns da doença em fases mais avançadas (TAVARES; HENRIQUE, 2015).

4.3 HEMOCROMATOSE E O RECEPTOR 2 DA TRANSFERRINA E HEPCIDINA

A HH é classificada em tipos, sendo a tipo I a mais frequente, varia de 60% a 95% dos casos na população europeia e está relacionada a mutações no gene HFE que geram disfunção na proteína codificada pelo mesmo. A hemocromatose Juvenil ou tipo II se subdivide em tipo IIA (gene HJV) e tipo IIB (gene HAMP) é a forma mais severa de HH, pois o acúmulo do ferro ocorre precocemente, visto que os sintomas surgem antes dos 30 anos. A tipo III é associada a mutações no receptor 2 da transferrina (TfR2). Já a tipo IV é a única que se transmite de forma autossômica

dominante, também chamada de doença da ferroportina, visto que está ligada ao gene SLC40A1 que codifica a proteína FPN-1 (FARIA, 2015).

Há várias proteínas, como HFE, que atuam na regulação do metabolismo do ferro. Mutações no gene HFE vêm sendo associadas com a etiologia da sobrecarga de ferro no organismo, conhecida como Hemocromatose Hereditária, condição que causa aumento na absorção de ferro pelo intestino e acúmulo progressivo de ferro no corpo. A proteína HFE modela a absorção de ferro nos eritrócitos, formando um complexo com b2-microglobulina e esse complexo pode interagir com o receptor transferrina 1 (TFR1), diminuindo sua afinidade com TRF2. Diferentes mutações no gene HFE estão associadas à HH. A mutação de C282Y é mais comum em pacientes com HH e também é muito frequente em uma população saudável do norte da Europa (ALVES, 2014; HERKENHOFF; PITLOVANCIK; REMUALDO, 2016).

A proteína TRF2 apresenta considerável homologia com a TRF1, expressa de modo predominante no fígado. A proteína TRF2 apresenta menor afinidade com a transferrina, em torno de 30 vezes. Estudos sugerem que sua função fisiológica tenha relação direta com a absorção de ferro pelos hepatócitos em função de um mecanismo de endocitose e, assim, pode ser destacada como um sensor da transferrina no plasma, sinalizando para o controle da síntese de hepcidina (SANTOS, 2010).

A hemocromatose tipo III é uma doença autossômica recessiva que pode ser considerada de grau intermediário entre a HH tipo I e a juvenil. As mutações no gene do receptor 2 da transferrina ocorrem no cromossomo 7, as manifestações clínicas são bastante parecidas com as da hemocromatose relacionadas ao HFE, todavia de modo geral os pacientes são mais jovens e a sobrecarga de ferro costuma ser mais intensa (BARDOU-JACQUET et al., 2014).

Indivíduos com HH apresentam maior absorção intestinal de ferro, muitas vezes ultrapassando 10 mg/dia. A Hepcidina é caracterizada como a principal responsável pela regulação de ferro no organismo, sendo sintetizada no fígado e apresentando aumento da produção quando os níveis de ferro, lipopolissacarídeos e interleucina-6 no organismo estão elevados. Por outro lado, é inibida em função de anemia, hipóxia tecidual, eritropoiese ineficaz e alcoolismo. Quando a hepcidina se liga a ferroportina (principal exportadora de ferro), promove sua internalização e degradação e, assim, inibe a absorção intestinal do ferro e reduz a liberação para o plasma (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

Pacientes com HH dos tipos 1, 2 e 3 apresentam redução na síntese de hepcidina e, assim, a absorção intestinal do ferro e sua liberação dos macrófagos é aumentada, ocorrendo seu acúmulo patológico no organismo. O ferro livre, não ligado à transferrina, é altamente tóxico para o organismo e, assim, ao ultrapassar a quantidade plasmática com capacidade para saturação de transferrina, inicia-se o processo acentuado de lesão celular, pois penetra mais facilmente nas células do que o ferro ligado à transferrina (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

O ferro livre catalisa reações oxidativas e a síntese de radicais superóxidos e radicais hidroxilas livres, conversão de superóxido em H_2O_2 pela superóxido dismutase, levando à peroxidação de lipídeos da membrana de várias organelas citoplasmáticas, como mitocôndrias e microsossomos, levando ao dano celular, fibrose reativa, esclerose e insuficiência funcional. Nos indivíduos com essa condição há um aumento da expressão do gene de colágeno, com aumento da produção no interior dos lipócitos hepáticos, sendo estes substituídos por fibrose com o passar do tempo (CANÇADO; CHIATTONE, 2010; ALVES, 2014).

A hepcidina inibe a absorção de ferro ligando-se à ferroportina e, assim, o montante de ferro que cai na circulação do sangue torna-se menor. A hepcidina é regulada em função dos níveis de ferro e vários mecanismos e moléculas são necessários para essa regulação. A detecção dos níveis de ferro circulantes envolve a produção local de proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), tais como BMP6, que se ligam aos seus receptores (BMPI I e BMPII), encontrados na superfície dos hepatócitos e, juntamente com o coreceptor de BMP, a hemojuvelina (HJV) inicia um sinal intracelular de fosforilação de proteínas Smad (FARIA, 2015).

REFERÊNCIAS

- ABBASPOUR, Nazanin; HURRELL, Richard; KELISHADI, Roya. Review on iron and its importance for human health. **J Res Med Sci**. 2014; 19(2): 164–174.
- AGUIAR, Karina Marini et al. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à hemocromatose hereditária. **Biotemas**. 2014; 27 (1): 133-142.
- ALVES, Hirisleide Bezerra. Parâmetros clínicos da hemocromatose hereditária: toxicidade tecidual resultante da absorção excessiva de ferro. *Estação Científica (UNIFAP)*. 2014; 4(1):07-15.
- BARDOU-JACQUET, Edouard et al. Non-HFE hemochromatosis: Pathophysiological and diagnostic aspects. **Clinics And Research In Hepatology And Gastroenterology**, 2014;38:143-154.
- CANÇADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2010;32(6):469-475.
- CHEN, Juxing; ENNS, Caroline A. Hereditary hemochromatosis and transferrin receptor 2. **Biochim Biophys Acta**. 2012; 1820(3): 256–263.
- 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**. Mestrado em Análises Clínicas. Universidade de Lisboa. Faculdade de Farmácia. Departamento de Bioquímica e Biologia Humana. 2015. Disponível em: < http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/18398/1/Tese_Ricardo_Faria.pdf> Acesso em: 4 out. 2016.
- GROTTO, Helena Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2008, v. 30, n. 5, p. 390-397.
- HERKENHOFF, Marcos E.; PITLOVANCIK, Ana Kelly; REMUALDO, Vanessa R. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the *HFE* gene in patients from São Paulo and Southern Brazil. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. 2016; 52(1):21-24.
- KAPLAN, Jerry; WARD, Diane M; DE DOMENICO, Ivana. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias. **Int J Hematol**. 2011 Jan;93(1):14-20.
- LEMOS, Andrea dos Reis et al. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. **Rev Assoc Med Bras**. 2010; 56(5): 596-9.
- MARQUES, Margarida et al. Colangiocarcinoma em doente com hemocromatose hereditária. **J Port Gastreterol**. 2013, 20(1):41-44.
- SANTOS, Paulo C. J. L. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2009; 31(3):192-202.

SANTOS, Paulo C. J. L. **Hemocromatose hereditária: associação entre as mutações no gene HFE e o estado de ferro em doadores de sangue e pesquisa de mutações nos genes HFE, HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1 em pacientes com sobrecarga de ferro primária.** USP. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Tese de doutorado. 2010. Disponível em: <
<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-04022011-110402/en.php>>
Acesso em: 4 out. 2016.

SIGNORINI, Luana; SIGNORINI, Luciana. Hepsidina: um hormônio essencial à homeostase do ferro. **Revista NewsLab.** 2015; artigo 4: 44-56.

TAVARES, Álvaro; HENRIQUE, Priscila. Hemocromatose hereditária associada ao gene HFE: relato de caso. *Revista da UIIPS.* 2015; 3(2):225-235.