

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA ASSOCIADA AO GENE HFE: Relato de Caso

Alvaro Henrique Junqueira Tavares¹, Priscila Moraes Henrique¹

¹Centro Universitário do Sul de Minas – UNIS

RESUMO

A Hemocromatose Hereditária (HH) associada ao gene HFE é uma patologia autossômica recessiva que está relacionada à mutação de três regiões genicas: C282Y, H63D e S65C. Estas mutações poderão desencadear distúrbios no metabolismo do ferro resultando em uma maior absorção do mesmo, em até cinco vezes acima do normal, o que acarretará em seu acúmulo nos tecidos, podendo acometer a funcionalidade de vários órgãos. O índice de mutação genética entre as pessoas caucasianas é elevado, porém a sua penetrância é baixa, fazendo com que nem todos os portadores da alteração genética manifestem necessariamente a patogenia. Sendo assim, a doença é pouco conhecida e um diagnóstico tardio irá favorecer o agravamento do quadro clínico. Seu tratamento consiste em flebotomias terapêuticas para redução do ferro no organismo e o acompanhamento é realizado mediante à dosagem de Índice de Saturação da Transferrina e dosagem de ferritina. Este relato descreve o caso de um paciente que mediante à exame pré-operatório apresentou elevação nos índices de ferritina, sendo posteriormente esclarecida pelo diagnóstico de Hemocromatose Hereditária com heterozigose em C282Y e H63D. O paciente em questão fora submetido ao tratamento por flebotomia terapêutica e após sete meses regrediu para valores normais, com ausência de trombocitopenia durante todo o tratamento.

Palavras chave: Hemocromatose Hereditária. Metabolismo de ferro. Sobrecarga de ferro. Flebotomia.

ABSTRACT

The Hereditary Hemochromatosis (HH) HFE gene is associated with an autosomal recessive disorder that is related to the mutation from three genomic regions: C282Y, H63D and S65C . These mutations may trigger disturbances in iron metabolism resulting in greater absorption of the same, up to five times above normal, which will result in their accumulation in the tissues and can affect the functionality of various organs . The level of genetic mutation among Caucasian individuals is high, but its penetration is low, so that not all patients express the genetic alteration necessarily pathogenesis. Thus, the disease is poorly understood and late diagnosis will favor the increase of symptoms. Treatment of this condition consists of therapeutic phlebotomy to reduce iron in the body and its monitoring is performed through the measurement of index Transferrin Saturation and ferritin levels. This report describes the case than by routine examination showed an increase in levels of ferritin, was later clarified by the diagnosis of C282Y and H63D in Heterozigosity. This patient had been subjected to treatment by therapeutic phlebotomy and after seven months regressed to normal, with absence of thrombocytopenia during treatment .

Keywords: Hereditary hemochromatosis. iron metabolismo. Phlebotomy. Iron overload.

INTRODUÇÃO

A Hemocromatose Hereditária (HH) associada ao gene HFE é uma doença autossômica recessiva que é caracterizada por uma mutação do tipo missense resultando na codificação

de uma proteína MHC classe I não clássica, cuja sua função na homeostasia do ferro não foi totalmente elucidada. Está relacionada a diversos distúrbios do metabolismo do ferro, acarretando o acúmulo tissular do mesmo (Figura 1) (BRISSOT; DE BELS, 2006; PIETRANGELO, 2009; SILVA 2012).

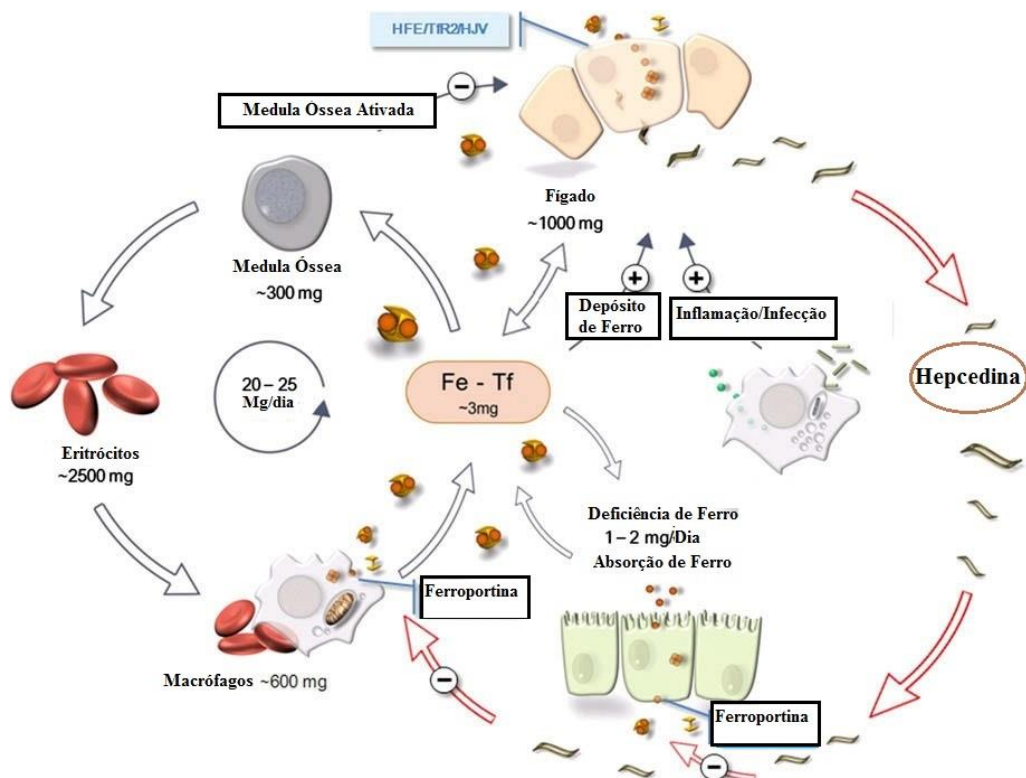


Figura 1: Metabolismo do ferro. A maior parte é utilizada pelos eritrócitos, outra parte pelos macrófagos e o restante é utilizado na medula óssea para a incorporação das precursoras eritróides. O fígado e os macrófagos retículos endoteliais atuam como grandes reservas de ferro. O peptídeo Hepcedina é sintetizado no fígado e tem a função de controlar a concentração de ferro no plasma, inibindo a exportação de ferro em ferroportina de enterócitos e macrófagos. Logo, a elevação dos níveis de Hepcedina ocasiona o decréscimo do ferro no plasma. A síntese da Hepcedina é regulada pelas reservas corporais de ferro, bem como inflamação, necessidade eritróide de ferro e hipóxia por expressão de HFE, TFR2, TFR1 e genes HJV (Adaptado de Swinkels et al., 2008).

Como síndrome clínica, foi descrita no início do século XIX por Trousseau e Troisier, que observaram pacientes com quadro de cirrose hepática, diabetes melittus e hiperpigmentação da pele, constatando assim o acúmulo de ferro em diferentes órgãos, sendo que somente em 1889, Von Recklinghausen a denominou como “Hemocromatose” (do grego haima = sangue e

chromatos = cor) (BRISSOT; DE BELS, 2006; CANÇADO; CHIATTONE, 2010; PIETRANGELO, 2004).

Teve origem no norte europeu, em populações nórdicas e/ou célticas, possuindo baixa incidência nos países onde se encontra alto índice de miscigenação, porém é mais encontrada em indivíduos caucasianos de países da América do Norte, Europa, Nova Zelândia e Austrália (BRISSOT; DE BELS, 2006; CANÇADO, 2007; SANTOS et al., 2009).

Em 1996, foi descoberto no braço curto do cromossomo 6 o gene da Hemocromatose, que pertence ao complexo principal de histocompatibilidade, sendo denominado inicialmente de HLA-H e tempos depois, gene HFE (BRISSOT; DE BELS, 2006; CANÇADO; CHIATTONE, 2010; PIETRANGELO, 2004). As mutações genéticas do HFE estão associadas à homozigose para C282Y, heterozigose para C282Y/H63D ou heterozigose para C282Y/H63D/S65C (CANÇADO; CHIATTONE, 2010; SANTOS et al., 2009).

No âmbito genético das hemocromatoses, a HH associada ao gene HFE é a mais comum, também conhecida como HH tipo I, sendo que esta patologia ainda conta com o tipo II ou HH Juvenil, subdividida em tipo IIA por alteração na Hemojuvelina e IIB quando na Hepcedina, tipo III quando há alteração no gene do Receptor da Transferrina e tipo IV quando alteração no gene da Ferroportina; a Hemocromatose secundária é provocada por outras patologias, como as anemias com alto índice de destruição de eritrócitos (Figura 1) (BRISSOT; DE BELS, 2006; CANÇADO; CHIATTONE, 2010; SANTOS et al., 2009).

Portadores de HH dos tipos I, II e III possuem redução da síntese de hepcedina, acarretando o aumento da absorção intestinal de ferro, além da liberação de ferro dos macrófagos, ocasionando assim, seu acúmulo nos tecidos (Figura 1) (CANÇADO; CHIATTONE, 2010; PIETRANGELO, 2004).

Um estudo francês realizado por Brissot e De Bels (2006) propuseram 5 estágios clínicos de desenvolvimento da doença para indivíduos com a mutação na região C282Y do gene HFE baseados em análises do quadro clínico e laboratorial: estágio 0 àqueles que apresentam somente o genótipo C282Y/C282Y; no estágio 1, os pacientes que apresentam genótipo C282Y/C282Y e Saturação da Transferrina (ST) maior que 45%; estágio 2, apresentam genótipo C282Y/C282Y, ST maior que 45% e Ferritina Sérica (FS) maior ou igual à 300 ng/ml para homens e maior ou igual à 200ng/ml para mulheres; o estágio 3, apresenta as mesmas alterações do estágio 2 além de haver manifestações cínicas como fadiga e impotência; no estágio 4, o paciente irá expressar todos as alterações do estágio 3, além de complicações graves como a cirrose hepática, a diabetes melittus insulino-dependente e miocardiopatia. Assim, pode-se dizer que os estágios de 0 a 2 são pertencentes à fase pré-clínica e os estágios 3 e 4 à fase clínica (CANÇADO; CHIATTONE, 2010;).

Acredita-se que dos indivíduos portadores da mutação no gene HFE, 50% encontram-se no estágio 2, 25% no estágio 3 e no estágio 4, menos de 10% (CANÇADO; CHIATTONE, 2010; SANTOS et al., 2009).

O diagnóstico da HH está ligado à avaliação laboratorial da sobrecarga de ferro, bem como a pesquisa das mutações referentes ao gene HFE (C282Y, H63D e S65C). Em pacientes com suspeita de HH, deve-se proceder com duas dosagens consecutivas de Saturação de Transferrina, sendo que estes deverão apresentar valores acima de 45% para homens e mulheres, dosagem de Ferro Sérico acima de 200 ng/ml em mulheres e 300 ng/ml em homens; a homozigose da mutação C282Y e C282Y/H63D irão confirmar a suspeita em relação à patologia (CANÇADO; CHIATTONE, 2010; PIETRANGELO, 2004).

O tratamento da HH deve ser iniciado logo após confirmação da patologia, de preferência até o estágio 2, sendo que consiste na diminuição dos níveis de ferro no organismo, mais

comumente realizado por flebotomia terapêutica, porém pode ser indicada a associação de eritrocitaférese e eritropoietina além do uso de quelantes do ferro para pacientes intolerantes ao tratamento mais comum. Outro método de tratamento é a orientação nutricional para que seja reduzida a ingestão de alimentos ricos em vitamina C, abstinência alcoólica e de frutos do mar por risco de infecção por *Vibrio vulnificus* e pela *Salmonella enteritidis* (BRISSOT; DE BELS, 2006; CANÇADO; CHIATTONE, 2010; SANTOS et al., 2009; WAALEN et. al, 2008).

Quando o tratamento é iniciado na fase subclínica da doença (estágio ≤ 2), espera-se obter melhora dos sintomas clínicos e proporcionar ao paciente, uma sobrevida igual à de uma pessoa sadia, porém em pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, o tratamento é pouco eficaz e nestes, o risco de que haja um desenvolvimento de carcinoma hepatocelular persiste aumentado (DE BELS; BRISSOT, 2006; CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

Geralmente, os portadores de HH são diagnosticados após a apresentação de sinais clínicos e isso indica que os níveis de ferro estão demasiadamente elevados, já acarretando possíveis problemas funcionais como miocardiopatia e cirrose hepática (CANÇADO, CHIATTONE, 2010).

Sendo assim, acredita-se que o estudo e divulgação da HH é vital para que se tenha um diagnóstico breve da patologia e contribua para a sobrevida do paciente acometido, uma vez que nas fases iniciais, a doença pode ser controlada e impedida de causar outras complicações.

RELATO DE CASO

Em 16/09/2011, RPT, sexo masculino, 45 anos, de cor parda, residente na cidade de Varginha, Minas Gerais, foi encaminhado para exames de caráter pré-operatório para cirurgia de hemorroidectomia. Sob a solicitação do paciente, foi incluída dosagem de ferritina que se revelou alterada 432,8 ng/mL e os demais exames, dentro dos limites de normalidade (DLN).

Considerando a ferritina alterada, o clínico decidiu optar pelo acompanhamento do quadro do paciente e na data de 25/01/2012, a mesma encontrava-se em 610,5 ng/mL; dosagem de Ferro Sérico 139,7 mcg/dL e a dosagem de Ácido Fólico 6,2 ng/ml e o Hemograma Dentro dos Limites de Normalidade. Em 01/09/2012 a dosagem de ferritina atingiu 561,5 ng/mL, com Ferro Sérico 155,8 µg/dL, Gama Glutamil Transferase (Gama GT) 83 U/L, e Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT) 36 U/L e 29 U/L, respectivamente. Em 07/11/2012 o paciente fora submetido ao Ultrassom Abdominal Total, com conclusão de ausência de alterações ecográficas significativas. O exame confirmatório ocorreu em 09/11/2012, com mutação em Heterozigose nas regiões C282Y e H63D, revelando também ausência de mutação na região S65C sob o método da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR-RT) pelo sistema FRET. Na mesma data, foi solicitada dosagem de ferritina, que se encontrava a 929,5 ng/mL, com Capacidade Total de Ligação do Ferro em 276,0 µg/dL e o Índice de Saturação da Transferrina (ST) em 56,2%; AST e ALT apresentaram, respectivamente, 30,0 U/L e 33,0U/L; Gama GT 77 U/L e a dosagem de Ferro 161,4 mcg/dL. Em 30/11/2012, fora realizado os testes anti-HBS Ag e ANTI-HCV, ambos não reagentes. Em 01/12/2012, o paciente fora encaminhado para exame de Ressonância Magnética da porção superior do abdome, com conclusão de aumento no parênquima hepático e Cistos simples no terço médio da cortical do rim esquerdo.

Após 10 sessões de flebotomia, no espaço de 07 meses, o paciente regrediu para níveis normais e agora faz acompanhamento com exames para monitorização do ferro, sendo que durante todo o processo terapêutico, os níveis plaquetários se mantiveram dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

A partir de 1996, a identificação do gene HFE e de suas mutações permitiram o diagnóstico precoce de HH, que passou a ser considerada como uma das doenças genéticas mais frequentes no ser humano, sobretudo em indivíduos caucasianos do nordeste europeu (AJIOKA; KUSHNER, 2002). Janssen e Swinkels (2009) indicam que na Europa existe um acometimento de 0,4 à 1,0%, no Brasil existem apenas dados epidemiológicos isolados.

Estudos brasileiros estimam que a prevalência da mutação C282Y é oito vezes menor que nos indivíduos caucasianos do norte europeu, enquanto que a frequência da mutação H63D e S65C é semelhante entre estas populações (AUGUSTINHO et al., 1999).

Ferreira e colaboradores (2008) em um estudo com 1955 indivíduos brasileiros revelaram que a mutação C282Y com homozigose estava presente em 2,9% dos mesmos e heterozigose em 30,6%. Já a mutação H63D com homozigose estava presente em 4,3% dos indivíduos e heterozigose em 30,6%. Demonstrando uma alta frequência da mutação na população, principalmente na forma heterozigota, porém com baixa penetrância da doença. Estima-se que 40 a 70% dos indivíduos homozigóticos para mutação C282Y irão desenvolver a evidencia laboratorial de sobrecarga de ferro e pelo menos 50% dos homens e 25% das mulheres irão desenvolver as complicações clínicas secundárias de sobrecarga de ferro (BEUTLER et al., 2000).

Cançado e colaboradores (2007) em um estudo onde avaliaram a frequência de mutação do gene HFE em um grupo de doentes com sobrecarga de ferro foi de 76,0% (38/50), indicando a importância da doença neste tipo de alteração laboratorial. Adicionalmente, a saturação da transferrina e ferritina foram significativamente maiores nos doentes homozigóticos para mutação C282Y, confirmando a correlação entre o genótipo C282Y/C282Y e a sobrecarga de ferro. Desta maneira, estes indivíduos tendem a apresentar mais precocemente os aspectos

patológicos comparados aos indivíduos heterozigóticos. O paciente ora relatado, possui mutação heterozigótica (C282Y e H63D), podendo explicar talvez seu quadro clínico, sem manifestação secundária.

A retirada excessiva de sangue pela flebotomia terapêutica, quando em pouco espaço de tempo, pode ocasionar quadro de trombocitopenia, o que não ocorreu com o paciente mesmo realizando dez sessões em sete meses. Apesar de um quadro que pode ser ocasional, a ausência deste sintoma é relevante para confirmar que a resposta ao tratamento é altamente variável e que deve ser estabelecido um tratamento singular para cada paciente, através de acompanhamento por exames laboratoriais como o Hemograma para avaliar a trombocitopenia e a anemia microcítica por depleção excessiva do ferro, bem como os índices de Saturação de Transferrina e Ferritina que controlam a longevidade de cada tratamento.

Como apresentado por Aguiar e colaboradores (2014), as pesquisas sobre Hemocromatose Hereditária são muito escassas, devendo este fato estar ligado à herança de caráter caucasiano. Isso contribui para que muitos casos sejam diagnosticados apenas nos seus estágios mais avançados, onde o há uma piora no prognóstico do paciente, que poderia ter uma sobrevida igual ao de uma pessoa sadia. Por este aspecto, é necessário que haja maior informação da população quanto a Hemocromatose sob todas as suas formas de apresentação, ainda que por meio de maiores publicações científicas que incentivem programas de conscientização em massa, auxiliando assim na melhora do prognóstico dos acometidos.

CONCLUSÃO

Este relato descreve um paciente sem sintomas clínicos de HH e exames laboratoriais alterados, demonstrando que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem impedir

e retardar complicações ocasionadas pelo acúmulo de ferro no organismo. Sendo assim, o incentivo em estudos e divulgação da doença são de suma importância para que isso ocorra.

REFERÊNCIAS

AGOSTINHO MF, ARRUDA VR, BASSERES DS et al. Mutation analysis of the HFE gene in Brazilians populations. **Blood Cells Mol Dis.** 15, 324-327, 1999

AGUIAR, K.M. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à Hemocromatose Hereditária. **Biotemas**, 27, 133-142, 2014.

AJIOKA RS, KUSHNER JP. Hereditary hemochromatosis. **Semin Hematol**; 39, 235-41, 2002.

BEUTLER E, FELITTI V, GELBART T, HO N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. **Ann Intern Med.**; 133, 329-37, 2000.

BRISSOT, Pierre, DE BELS, Frédéric. Current approaches to the management of hemochromatosis. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program.** 36-41, 2006.

BULAJ, J. Zaneta, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. **N Engl J Med.** 343, 1529-35, 2000.

CANÇADO, Rodolfo Delfini. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, 29, 4, p. 351-360, 2007.

CANÇADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Visão atual da Hemocromatose Hereditária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, 32, 6, 469-475, 2010.

DOMINGOS, Cláudia Regina Bonini. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeito no gene HFE. O que conhecemos na população brasileira? **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, 29, 4, 341-342, 2007.

FERREIRA, Alessandro C.S. et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of Brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo, 30, 5, 379-383, 2008.

<http://www.hermespardini.com.br/atual_manual/pdf_genetica_novos_exames/Hemocromatose,_diagnostico_molecular_das_mutacoes_C282Y_e_H63D.pdf>. Acesso em 18/07/2013.

JANSSEN M.C.H, SWINKELS M.D. Hereditary Hemochromatosis, **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**. 23, 171-183, 2009.

PIETRANGELO, Antonello. Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease. **N Engl J Med**. 23, 2383-2389, 2004.

PIETRANGELO Antonello. Inherited metabolic disease of the liver. **Curr Opin Gastroenterol**. 25, 3, 209-214, 2009.

SANTOS, Paulo C. J. L. et al. Alterações moleculares associadas à Hemocromatose Hereditária. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, 31, 3, 192-202, 2009.

SILVA, Maria João Ribeiro da. The cycle and apoptosis in T cells from Hereditary Hemochromatosis patients, 2012, 55 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2012.

WAALEN, Jill, et al. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. **Blood**. 111, 7, 3373-3379, 2008.