

BASES CLÍNICAS E GENÉTICAS DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Maria Heloysa Alves Leal¹; Emanuela Lopes Duarte²; José Pereira dos Santos Júnior³; Laura Barbosa da Silva⁴; Nathália Joanne Bispo Cezar⁵.

¹ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário do Vale do Ipojuca (UNIFAVIP/WYDEN). E-mail: heloyssalves@hotmail.com;

² Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário do Vale do Ipojuca (UNIFAVIP/WYDEN). E-mail: emanuelalopesduarte@gmail.com;

³ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário do Vale do Ipojuca (UNIFAVIP/WYDEN). E-mail: junior.escriptorsantos@outlook.com;

⁴ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário do Vale do Ipojuca (UNIFAVIP/WYDEN). E-mail: laurabarbosalb71@gmail.com

⁵ Docente dos cursos de saúde do Centro Universitário do Vale do Ipojuca (UNIFAVIP/WYDEN). E-mail: nathalia.cezar@unifavip.edu.br

RESUMO: Introdução: A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética relacionada ao metabolismo do ferro, sendo causada por mutações em diversos genes ao longo do genoma humano. Diante da complexidade da doença, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão acerca dos genes relacionados à HH bem como descrever os principais tipos desta patologia. **Metodologia:** Para revisão da literatura do tema abordado foi feito um levantamento bibliográfico nos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e EBSCO a partir dos descritores: “Hemocromatose”; “Mutação”; “Genes”; “Diagnóstico”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos onze anos. Foram excluídos os artigos cujo tema central não abordava a base genética da HH. **Resultados e Discussão:** Existem vários tipos de HH, sendo um dos principais a HH clássica (tipo 1), seu desenvolvimento ocorre devido à variação genética do gene *High Iron Fe* (*HFE*). Adicionalmente, são descritas mutações nos genes que codificam às proteínas: hemojuvelina (*HJV*), hepcidina (*HAMP*), receptor de transferrina 2 (*TFR2*) e ferroportina (*SLC40A1*) que caracterizam os subtipos de HH 2A, 2B, 3 e 4 respectivamente. Para o diagnóstico das diferentes manifestações da HH é necessária realização de exames específicos que incluem testes clínicos e técnicas de genética. **Conclusões:** Considerando-se os diferentes tipos de HH, o presente estudo possibilitou esclarecer a importância da avaliação clínica e dos testes genéticos para facilitar o diagnóstico desta patologia. Adicionalmente, foi possível demonstrar que não são todos os portadores de HH que apresentarão características clínicas, sendo variável a gravidade destas manifestações em cada caso.

Palavras-chave: Hemocromatose, Mutação, Gene, Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

O ferro é importante para diversos processos fisiológicos humanos. Entretanto, quando em excesso, é tóxico para os tecidos, pois o organismo

não é capaz de eliminar sua sobrecarga, ocasionando uma condição patológica com prejuízo de diversos órgãos, principalmente fígado, pâncreas e coração (PINHO et al., 2016).

A hemocromatose hereditária (HH) é definida como um distúrbio no metabolismo do ferro, que estimula sua absorção intestinal, isso faz com que haja uma maior deposição desse íon em alguns tecidos e órgãos. Devido a esse acúmulo, origina-se uma hiperpigmentação na pele ou nas vísceras do indivíduo, fato que nomeia a hemocromatose.

O acúmulo do metal acontece particularmente no fígado, pâncreas, coração, articulações e glândula pituitária. As manifestações são variadas, visto que mecanismos metabólicos importantes estão envolvidos e conseqüentemente comprometidos. O diabetes tipo 2 representa uma das muitas manifestações, por irregularidade no funcionamento das células pancreáticas em consequência ao excesso de ferro nos tecidos. Outras manifestações que ocorrem em segundo plano e que são muito presentes, são as artralguas e a fadiga muscular (DOMINGOS, 2007).

Do ponto de vista genético, a doença possui caráter autossômico recessivo, sendo associada a mutações em determinados genes específicos, em conformidade com a literatura, os indivíduos homozigóticos (C282Y/C282Y) correspondem a 90% dos pacientes com hemocromatose, ao passo que os heterozigotos (C282Y/H63D) representam em torno de 3-5% dos casos (DOS SANTOS, 2014; CANÇADO et al., 2010).

De acordo com Ferreira (2016) a HH é considerada uma das doenças genéticas mais predominantes, com maior incidência na população do norte da Europa, com relação ao Brasil o que se observa são dados epidemiológicos isolados ou ausência desses (TAVARES; HENRIQUE, 2015), dessa forma esse fato implica que há uma necessidade de pesquisas na área, cuja finalidade seja a elucidação desses valores de incidência. A HH pode apresentar-se em homozigose para a mutação C282Y no gene *HFE*, levando a inibição subsequente da produção de hepcidina caracterizando a forma mais clássica da doença. Como resultado da mutação, há aumento do ferro em circulação e o seu acúmulo nos tecidos. Contudo, as alterações genéticas por si só não são preditivas do desenvolvimento da doença ou da gravidade da mesma, mas aumentam a suscetibilidade para tal. Por isso, além de fatores genéticos é necessário considerar os fatores ambientais e comportamentais que favorecem o desenvolvimento das manifestações da doença caracterizando o quadro clínico dos indivíduos acometidos.

Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura a fim de descrever os diferentes tipos de HH, os principais genes associados à hemocromatose

hereditária e os mecanismos que desencadeiam as mutações em genes associados a essa enfermidade.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico para revisão da literatura proposta. Os periódicos originais consultados foram obtidos a partir das bases de dados o EBSCO e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram incluídos os artigos publicados no período de 2006 a 2018, obtidos a partir dos seguintes descritores: “Hemocromatose”; “Mutação”; “Genes”; “Diagnóstico”. Ao todo foram selecionados dez artigos para serem analisados na revisão. Foram excluídos os artigos que não abordavam aspectos genéticos da HH como tema central.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Cançado et al. (2007) um dos principais tipos hemocromatose hereditária (HH) é a HH clássica (tipo 1), seu desenvolvimento ocorre devido à variação genética do gene *High Iron Fe (HFE)*. Esse gene está localizado no braço curto do cromossomo 6 na posição 22.2 (6p22.2), onde na maioria dos casos, três mutações em particular são responsáveis pelo estabelecimento da patologia incluindo: *C282Y*, *H63D* e *S65C*. Devido a essas mutações ocorre a troca de aminoácidos na proteína HFE. Existem outros tipos de HH (2A, 2B, 3 e 4) associadas as mutações nos genes que codificam respectivamente as proteínas: hemojuvelina (*HJV*), hepcidina (*HAMP*), receptor de transferrina 2 (*TFR2*) e ferroportina (*SLC40A1*).

O gene *HFE* tem a função de regular o receptor da transferrina quando a mesma está associada à β 2-microglobulina. Na presença da mutação *C282Y*, ocorre à troca da cisteína pela tirosina no aminoácido 282, essa substituição é capaz de interferir na interação que ocorre entre o gene, a transferrina e a β 2-microglobulina. Adicionalmente, homozigotos para a mutação *C282Y* possuem maiores chances de desenvolverem problemas hepáticos, pela elevação dos níveis de ferritina. No que diz respeito à *mutação H63D*, ocorre à substituição da histidina pelo ácido aspártico no aminoácido 63, como resultado ocorre à mudança na composição da proteína HFE, diminuindo a compatibilidade entre sua ligação com a transferrina. A mutação *S65C* refere-se à troca da serina por cisteína no aminoácido 65, todavia são poucas as informações sobre alterações

genéticas que ocorrem a partir do estabelecimento desta terceira mutação (PIVATO et al., 2017).

A HH tipo 2 divide-se em 2A e 2B, apresentando respectivamente mutações nos genes *HJV* e *HAMP*. O gene *HJV* encontra-se no braço curto do cromossomo 1 (1p21), esse gene atua auxiliando na transcrição do *HAMP*. O gene *HAMP*, presente no braço longo do cromossomo 19 (19q13), é de extrema importância no processo de equilíbrio dos níveis de ferro, sendo capaz de controlar a ferroportina, responsável pelo transporte do ferro.

Na HH tipo 3, as alterações no gene *TFR2*, localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q22), são consideradas clinicamente semelhantes aquelas observadas na HH tipo 1, visto que a proteína expressa por esse gene tem a função de absorver ferro através dos hepatócitos (AGUIAR et al., 2014).

No que diz respeito à HH tipo 4, tem-se uma alteração no gene *SLC40A1*, localizado no braço longo do cromossomo 2 (2q32). A HH tipo 4 divide-se em tipo A e B. O tipo A está relacionado aos baixos níveis de saturação de transferrina (ST) e ao depósito do ferro em macrófagos, e o tipo B é caracterizado por altos níveis de ST e depósito de ferro nos hepatócitos (DOS SANTOS, 2014). Como forma de diagnóstico da HH tipo 4, podem-se avaliar os níveis de ST e da ferritina sérica (FS), visto que elevações nesses níveis podem estar relacionadas a manifestações clínicas características da doença. Geralmente, o aumento da ST aparece antes mesmo de surgir sinais ou sintomas do acúmulo do íon, por isso é um importante parâmetro utilizado para o diagnóstico precoce. Por outro lado, o aumento dos níveis de FS está associado aos sinais e sintomas característicos da grande deposição do ferro, não sendo tão sensível quanto o teste da saturação de transferrina (CANÇADO et al. 2010).

Adicionalmente, de acordo com Cançado et al. (2007) outra opção diagnóstica para a HH é a realização de um *screening* genético, que permite verificar de forma precoce as mutações *C282Y*, *H63D* e *S65C*, possibilitando um tratamento preventivo e menos desconfortável. Nesta perspectiva, é possível reduzir os riscos de agravar a HH ou até mesmo evitar sua ocorrência. Essa última abordagem é indicada aos parentes de primeiro grau de pessoas afetadas, devido a maior chance de herdabilidade.

Ainda no que diz respeito a alternativas diagnósticas, Santos et al. (2009) sugerem a verificação do aumento dos níveis de ferro através da biopsia do tecido hepático, visto que além de observar esse aumento do íon no tecido, pode-se dosar a sua concentração através da

histoquímica. Além disso, essa abordagem permite avaliar diferentes graus de lesão no hepatócito. Em estudo mais recente, Pinho et al. (2016) relataram que exames sanguíneos de rotina, incluindo a saturação de ferritina e a ferritina sérica, são parâmetros sensíveis para o diagnóstico embora não sejam específicos. Desta forma, a confirmação diagnóstica deve ser realizada a partir de exames genéticos.

No que diz respeito às manifestações clínicas, para Ferreira (2016) não são todos os portadores de HH que apresentarão essas características, sendo variável a gravidade destas manifestações em cada caso. Entretanto, tem sido descrito que independente das manifestações clínicas apresentadas, todos os pacientes têm sido submetidos ao mesmo protocolo de flebotomias. Por isso, atualmente tem sido questionado o benefício do tratamento nas diferentes situações.

Em seu estudo, Cançado et al. (2010) descreveram as seguintes manifestações clínicas como sendo as mais frequentes: fadiga (de 70% a 80%), artralgia/artrite (de 40% a 50%), dor abdominal (de 20% a 60%), diminuição da libido ou impotência sexual (de 20% a 50%), perda de peso (de 10% a 50%). Entre os sinais clínicos mais utilizados para o diagnóstico, pode-se citar: hepatomegalia (de 50% a 90%), hiperpigmentação da pele (de 30% a 80%), hipogonadismo (de 20% a 50%), artropatia, esplenomegalia, diabetes mellitus, cirrose hepática, miocardiopatia e/ou arritmia. Aymone et al. (2013) encontraram resultados semelhantes sobre as manifestações clínicas na HH. Reforçando a presença de alguns sintomas inespecíficos (fadiga, letargia, astenia, perda de peso, encurtamento da respiração, artralgias, perda da libido ou impotência sexual entre os homens e amenorreia entre as mulheres).

Em relação ao tratamento, Ferreira (2016) demonstrou que a flebotomia é um procedimento bastante utilizado para a intervenção da HH. Durante este processo é realizada a remoção do ferro em excesso. Entretanto, não existem estudos que definam o limiar a partir do qual se deve iniciar o tratamento. Este processo é iniciado logo após o diagnóstico a partir de qualquer valor de ferritina sérica acima dos valores de referência. Sugere-se que se o tratamento for iniciado numa fase precoce pode evitar o surgimento e/ou progressão da doença e das patologias associadas.

De acordo com o protocolo padrão de tratamento, indivíduos com diagnóstico precoce são tratados seguindo o mesmo protocolo utilizado para pacientes em fase sintomática. Entretanto, não existem estudos que confirmem que

pacientes em fase inicial da doença necessariamente desenvolverão qualquer sintomatologia se não iniciarem o protocolo. Sendo considerada controversa essa abordagem terapêutica (CANÇADO et al., 2010).

Por outro lado, Aymone et al. (2013) afirmam que uma dieta balanceada é suficiente para melhoria das condições dos pacientes com HH. Nesse contexto, tem sido sugerida a importância de evitar o consumo de alimentos e suplementos que aumentam a absorção intestinal de ferro, como é o caso da vitamina C, haja vista que o ácido ascórbico participa da oxidação do Fe de origem vegetal, aumentando, portanto sua absorção. Esses alimentos podem intensificar a atividade de radicais livres, acelerando os danos hepáticos. Por este mesmo motivo, a ingestão de bebidas alcoólicas também deve ser evitada. Ainda, é válido ressaltar que autores sugerem que seja evitado ou reduzido o consumo de carnes vermelhas e folhosos verde escuros, por serem boas fontes de ferro. Evitar também fontes alimentares de vitamina A / betacaroteno, vitamina B12, ácido fólico e outros ácidos orgânicos e riboflavina, pois estes nutrientes participam da hematopoiese (formação de células sanguíneas) (CARVALHO et al., 2008).

CONCLUSÃO

Além dos fatores genéticos, outros fatores também possuem ligação com o desenvolvimento ou agravamento da doença, como os fatores clínicos e ambientais. Apesar de o diagnóstico genético ser bastante sensível às mutações, o mesmo pode não ser tão eficaz quanto o diagnóstico clínico, já que as alterações nos genes podem estar presentes e o paciente não desenvolver a doença. Por isso, a opção de biópsia hepática para realização da dosagem de ferro, deve ser considerada para o diagnóstico, já que diversos autores a consideram a melhor opção para tal, pois além da dosagem é possível avaliar possíveis danos ao hepatócito por conta do acúmulo desse íon. É válido destacar que se encontram diversos artigos disponíveis sobre a temática abordada, fato que possibilitou que a revisão fosse realizada de forma satisfatória. Observando os fatos apresentados foi possível perceber que logrou-se os objetivos traçados pela revisão.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Karina Marini et al. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas

relacionadas à hemocromatose hereditária. **Biotemas**, v. 27, n. 1, p. 133-142, 2014.

AYMONE, Willian Cassuriaga et al. Hemocromatose hereditária. **J Bras Med**, v. 101, n. 6, p. 27-33, 2013.

BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Hereditary hemochromatosis and HFE gene mutations. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 4, p. 241-242, 2006.

CANÇADO, Rodolfo D. et al. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 29, n. 4, p. 351-60, 2007.

CANÇADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 6, p. 469-75, 2010.

CARVALHO, Rosali Braga Brandão et al. Hemocromatose: um enfoque nutricional. *Revista Pleiade*, v. 2, n. 4, p. 101-108, 2008.

DOS SANTOS, Fernanda Simionato; AARESTRUP, Juliana Roriz. Análises genético-moleculares da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 4, n. 2, p. 7-12, 2014.

FERREIRA, André Sotero Araújo. Variação dos parâmetros hematopoiéticos e de toxicidade do ferro como biomarcadores de previsão da severidade clínica da Hemocromatose Hereditária ligada ao HFE. 2016.

PINHO, Ilana Félix et al. A IMPORTÂNCIA DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA. **Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)**, v. 4, n. 2, p. 1-13, 2016.

PIVATO, Leandro Silva; REZENDE, Maicon Soares; RADAELLI, Patrícia Barth. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E DO TRATAMENTO PRECOCE. **Revista Thêma et Scientia**, v. 6, n. 2, p. 207-214, 2017.

SANTOS, P. C. J. L. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 192-202, 2009.

TAVARES, Alvaro; HENRIQUE, Priscila, P. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA ASSOCIADA AO GENE HFE: Relato de Caso. **Revista da UIIPS**, v. 3, n. 2, 2015.