



A incapacidade de regulação da síntese da hepcidina

Situação anómala - há ausência de resposta da hepcidina aos elevados níveis de ferro em circulação por incapacidade de regulação (**hemocromatose hereditária**)

- Mutações nos genes **HFE, TFR2** ou **HJV**
- Mutações no gene da hepcidina (**HAMP**)
- Mutações no gene da Ferroportina (**SLC40A1**)

(Adaptado de Olivieri et al. 2006)

A Hemocromatose Hereditária_vários tipos

Tipos de HH	Gene	Tipo de herança	Dados laboratoriais	Consequências funcionais
Tipo 1 ou clássica	HFE Mut. comuns C282Y e H63D	Autossômica recessiva	↑ Ferritina ↑ Sat. Transf	Níveis baixos de hepcidina
Tipo 2A	HJV Hemojuvelina	Autossômica recessiva HH juvenil	↑ Ferritina ↑ Sat. transf	Níveis baixos de hepcidina
Tipo 2B	HAMP Hepcidina	Autossômica recessiva HH juvenil	↑ Ferritina ↑ Sat. Transf	Níveis baixos de hepcidina
Tipo 3	TFR2 Receptor 2 da transferrina	Autossômica recessiva	↑ Ferritina ↑ Sat. Transf	Níveis baixos de hepcidina
Tipo 4	SLC40A1 (Ferroportina)	Autossômica dominante	↑ Ferritina Saturação da Transferrina = normal ou baixa	Níveis elevados de hepcidina

A Hemocromatose_como diagnosticar?

Os testes bioquímicos de rastreio (realizados no soro):

- Dosagem da **ferritina sérica** (valor de referência: H: 30-300 ng/mL; M: 15-150 ng/mL)
- Determinação do **Índice de saturação de transferrina** (valor de referência 20-50%)
cálculo da saturação da transferrina = (Fe sérico (µg/dL) / CTFP (µg/dL)) x 100

✓ **Suspeita bioquímica de Hemocromatose:**

- Ferritina > 400 ng/mL** (1ng/mL=10 mg de Fe armazenado)
- Índice de Saturação da Transferrina > 50%**

Outras parâmetros/análises complementares:

- Outros biomarcadores séricos aumentados: Ferro sérico, Capacidade Total de Fixação do Ferro (CTFF), Transferrina
- Enzimas hepáticas aumentadas
- Biópsia hepática (mostrará depósitos de ferro)
- Métodos de imagem (ressonância magnética T2*)

A Hemocromatose_será de origem genética?

A hemocromatose hereditária clássica:

- Sexo** - a doença afeta mais os homens do que as mulheres.
- Idade** - os sintomas iniciam-se geralmente na meia idade (40-60 anos) e começam por consistir em sintomas gerais de fadiga e dores articulares.

Parante um quadro de:

- Biomarcadores séricos do status do ferro permanentemente aumentados.**
- Podem já haver evidência de depósitos de ferro nos tecidos (fígado).

• **CAUSA Genética?**

A Hemocromatose_será de origem genética?

A Hemocromatose Hereditária (HH) mais comum na Europa – HH do tipo 1 (clássica)

Que teste genético realizar?

- Testes genéticos:** Pesquisa das mutações comuns no gene **HFE**

HFE: c.845G>A, p.C282Y
e
HFE: c.187C>G, p.H63D

Os genótipos de risco são: **C282Y/C282Y** ou **C282Y/H63D**

Apesar do excesso de ferro no organismo os doentes com HH do tipo 1 têm níveis **baixos** de hepcidina

- Doseamento da hormona hepcidina** (baixa)

A Hemocromatose_será de origem genética?

O diagnóstico molecular (DNA)

Pesquisa das mutações **H63D** e **C282Y** no gene **HFE**.

Metodologia de genética molecular: PCR-RFLP; PCR seguido de sequenciação de Sanger do gene **HFE**; etc

PCR seguido de restrição com a endonuclease **Mbo I**

A mutação **H63D** anula um sítio de corte da enzima **Mbo I**

PCR seguido de restrição com a endonuclease **Rsa I**

A mutação **C282Y** cria um sítio de corte da enzima **Rsa I**

Genótipos de HH tipo 1
C282Y/C282Y
C282Y/H63D

A HH do tipo 1 - modo de transmissão

HH do tipo 1

- Doença comum na Europa
 - Na população do norte da Europa a prevalência do defeito molecular em homozigotia é de 1:200 a 1:300
- Doença rara em África
 - HFE* gene mutations are extremely rare in Western sub-Saharan Africa
- Doença de transmissão autossômica recessiva
- Doença de baixa penetrância e elevada variabilidade

Doença genética de transmissão autossômica recessiva

Vai ser doente? ... penetrância incompleta

A HH tipo 1 - penetrância e variabilidade

- Nem todos os indivíduos que apresentam o genótipo de risco vão desenvolver a doença.
- Os indivíduos com genótipo de risco vão desenvolver diferentes graus de manifestações.

Treatamento: Flebotomias terapêuticas

A HH tipo 1 - fatores modificadores

O que modula a evolução das manifestações de sobrecarga em Fe?

A HH evolui lentamente e a sua progressão pode ser acelerada ou atenuada por vários fatores tanto ambientais como genéticos.

Outros tipos de HH (raros)

- Nos países do norte da Europa, a mutação C282Y em homozigotia é encontrada em cerca de 90% dos casos de HH.
- Nos países do sul da Europa, cerca de um terço dos casos de HH não estão associados ao gene *HFE* (outro tipo de HH que não a clássica).
- Em casos suspeitos de HH hereditária mas negativos para *HFE* (C282Y, H63D, S65C)
 - Pesquisa de alterações* nos outros genes relacionados com o metabolismo do ferro: *HFE, TFR2, HAMP, HJV, SLC40A1, FTL*

* Variantes de um nucleótido (SNVs); indels; variantes no número de cópias (CNVs)

Outros tipos de HH (raros)

- PCR dos diferentes genes e Sequenciação de Sanger
- Next-generation Sequencing (NGS) – painel de genes

Equipamentos de sequenciação da Illumina

Outros tipos de HH (raros)

- Pesquisa de variantes em 6 genes relacionados com o metabolismo do ferro: *HFE, TFR2, HAMP, HJV, SLC40A1, FTL*
- 87 indivíduos Portugueses com sobrecarga em ferro, sem HH do tipo 1.
- Foram detectadas 1241 alterações genéticas correspondendo a 53 variantes diferentes, 13 das quais não se encontravam descritas (novas) - Obtenção de grande quantidade de dados - análise bioinformática
- De entre elas, 5 foram preditas como potencialmente patogénicas:
 - 3 novas alterações no gene *TFR2* (p.Leu750Pro, p.Ala777Val e c.967-1G>C),
 - 1 no gene *HFE* (p.Tyr230Cys),
 - 1 na 5'-UTR do gene *HAMP* (c.-25G>A).
- Para a maior parte dos doentes não foi detetada a causa genética ... outros genes envolvidos? ... ?

Conclusão



- A Hemocromatose Hereditária é uma doença genética que, embora silenciosa no início, pode vir a causar complicações graves.
- Quando diagnosticada precocemente, é tratável de forma simples e eficaz.
- O tratamento padrão — a **flebotomia terapêutica** — é acessível, seguro e extremamente eficiente para controlar o excesso de ferro no organismo, garantindo uma boa qualidade de vida para o paciente e evitando complicações como diabetes, problemas cardíacos, cirrose, carcinoma hepatocelular, morte.
- É fundamental que os profissionais de saúde e a população em geral estejam atentos aos sinais e incentivem o diagnóstico/ investigação em casos suspeitos.



Diagnóstico → Avaliação dos níveis de ferritina → Início da flebotomia →

Monitoramento regular → Qualidade de vida preservada

Agradecimentos



Obrigada!

- Ao INSA



- Projeto Força_Saúde e Instituto Camões



