

Anemia Ferropriva Refratária ao Ferro: Uma Entidade Clínica de Descrição e Caracterização Molecular Recentes

Iron-Refractory Iron Deficiency Anaemia: A Clinical Entity with Recent Molecular Characterisation and Description

Filipa Raposo, Teresa Melo, Mariana Costa, Marco Pereira, Esmeralda Cleto, Emília Costa, José Barbot
Unidade de Hematologia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Acta Paediatr Port 2015;46:401-5

Resumo

A anemia por défice de ferro é um importante problema de saúde a nível mundial. Até há poucos anos atrás, considerava-se este défice como sendo de natureza exclusivamente adquirida e os erros de metabolismo eram atribuídos unicamente a patologia de sobrecarga. A descoberta da molécula de hepcidina e a descrição e caracterização molecular da anemia ferropriva refratária ao ferro veio contrariar essa anterior convicção. Os autores apresentam os casos clínicos de duas doentes, primas em segundo grau, com diagnóstico de anemia ferropriva refratária ao ferro, com o objetivo de alertar para esta etiologia, aquando do diagnóstico de uma anemia ferropriva de etiologia desconhecida e refratária a terapêutica com ferro oral e endovenoso.

Palavras-chave: Anemia Ferropriva/diagnóstico; Hpcidina

Abstract

Iron deficiency anaemia is a major health problem worldwide. Until a few years ago, it was considered to be exclusively acquired and errors of metabolism were associated exclusively with overload. The discovery of the hepcidin molecule and the description and molecular characterisation of iron-refractory iron deficiency anaemia (IRIDA) led to this belief being rejected. We present the cases of two patients, second cousins, diagnosed with IRIDA, with the aim of raising awareness of this aetiology, in the presence of a diagnosis of iron deficiency anaemia of unknown aetiology.

Keywords: Anaemia, Iron-Deficiency/diagnosis; Hpcidin

Introdução

Durante muitos anos considerou-se que as etiologias de anemia por défice de ferro eram exclusivamente de natureza adquirida (défice de aporte, défice de absorção, hemorragia crónica e/ou doença crónica). Em oposição, estavam as doenças de sobrecarga de ferro de natureza hereditária e resultado de erros de metabolismo não esclarecidos. Esta convicção foi sendo abalada pela publicação esporádica de número muito escasso de casos de anemia por défice de ferro que, além de apresentarem um padrão atípico de resposta à terapêutica com ferro oral e endovenoso, revelavam forte evidência de subjacente natureza hereditária.¹

O conhecimento limitado do metabolismo do ferro não esclarecia estas situações. Era conhecido o seu percurso no organismo, as suas moléculas de transporte e armazenamento, assim como a sua função em moléculas que integram vias metabólicas vitais. Sabia-se também do seu grande potencial tóxico, enquanto gerador de radicais livres, o que fazia supor a existência de mecanismos de homeostasia obrigatoriamente estritos e rigorosos, mas não esclarecidos. Duas décadas de intensa investigação vieram a esclarecer estes mecanismos, tanto a nível intracelular como sistémico. Duas moléculas se revelaram de importância primordial na regulação sistémica.²⁻⁴ A ferroportina, molécula transmembranar do enterócito (superfície apical) e do macrófago, é responsável pela exportação de ferro do interior destas células para a circulação. O enterócito exporta o ferro alimentar, previamente incorporado, e o macrófago exporta o ferro reciclado dos eritrócitos em fim de vida.

A hepcidina, um pequeno polipeptídeo circulante de síntese hepática, que reprime a expressão transmembranar da ferroportina e, como tal, também a sua função, veio revelar-se como um importante regulador sistémico do metabolismo do ferro.⁵⁻⁷ Situações de necessidade acrescida, como são a diminuição de depósitos tecidulares ou o aumento da atividade eritropoética, condicionam uma diminuição da sua secreção. A atividade da ferroportina é assim potenciada, com consequente acréscimo da absorção do ferro alimentar e disponibilização do ferro reciclado para a eritropoiese. O inverso acontece em situações de excesso de ferro. A desregulação da homeostasia com secreção inapro-

priadamente baixa de hepcidina está na base das doenças hereditárias de sobrecarga de ferro. Inversamente, a desregulação com secreção inapropriadamente alta está na base das raras situações de anemia por défice de ferro de carácter hereditário.⁸

A primeira publicação sobre anemia por défice de ferro hereditária, da autoria de um grupo americano, data de 2008.⁹ Os doentes apresentam, em homozigotia ou heterozigotia composta, mutações de um gene (TMPRSS6) codificador de uma enzima proteolítica (matriptase 2), um inibidor da hepcidina, condicionando níveis séricos inapropriadamente altos deste polipeptídeo.⁹⁻¹⁰ A doença passou a ser designada por anemia ferropriva refratária ao ferro (*iron refractory iron deficiency anemia* ou IRIDA), designação que realça a refratariedade à terapêutica com ferro, não só com ferro oral, mal absorvido, mas também com ferro endovenoso, sequestrado pelos macrófagos e não disponibilizado para a eritropoiese. Trata-se de uma doença de hereditariedade autossómica recessiva, cuja prevalência ainda não é bem conhecida, embora exista a convicção de que ainda está subdiagnosticada.²

Os autores descrevem os casos clínicos de duas doentes, primas em segundo grau, cujo diagnóstico de IRIDA foi antecedido por muitos anos de investigação etiológica e refratariedade à terapêutica com ferro.

Casos Clínicos

Caso clínico 1

Doente do sexo feminino, raça caucasiana, atualmente com 23 anos de idade, foi referenciada para a consulta de hematologia pediátrica aos 9 meses de idade por anemia grave (hemoglobina, Hb, 6,9 g/dL), microcítica (volume globular médio, VGM, 55,5 fL), hipocrômica (hemoglobina globular média, HGM, 15,2 pg), com índice de distribuição eritrocitária (RDW) aumentado (19%), sem reticulocitose (Tabela 1) e refratária ao tratamento com ferro por via oral. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes. Na anamnese não foram detetados erros alimentares ou perdas hemáticas. No exame objetivo salientava-se a palidez da pele e mucosas e queilite angular. O doseamento de ferro sérico e a saturação de

Tabela 1. Valores hematológicos e parâmetros bioquímicos do metabolismo do ferro das doentes reportadas

	Na apresentação	Após ferro endovenoso
Caso 1		
Hb (N: 11,5-12,5 g/dL)	6,9	8,5
VGM (N: 77-95 fL)	55,5	59,5
HGM (N: 24-27 pg)	15,2	14,7
RDW (N: < 15%)	19	17
Reticulócitos (/μL)	65250	80350
Ferro sérico (N: 50-120 μg/dL)	12,3	30
CTFF (N: 250-400 μg/dL)	359	390
% Sat Transf (N: 15-45%)	3,4	3,8
Ferritina (N: 7-140 ng/ml)	16,7	362
Caso 2		
Hb (N: 11,5-12,5 g/dL)	7,1	8
VGM (N: 77-95 fL)	52,3	55,7
HGM (N: 24-27 pg)	N:	14,6
RDW (N: <15%)	17	16,7
Reticulócitos (/μL)	39100	71300
CHr (N: > 26-28 pg)	16,2	17,2
Ferro sérico (N: 50-120 μg/dL)	15	27

CHr - conteúdo de hemoglobina reticulocitária; CTFF - capacidade total de fixação de ferro; Hb - hemoglobina; HGM - hemoglobina globular média; N - limites de referência; RDW - índice de distribuição eritrocitária; VGM - volume globular médio; % sat transf - percentagem de saturação da transferrina.

transferrina eram extremamente baixos, em contraste com o doseamento da ferritina sérica, que se revelava no limite inferior da normalidade (Tabela 1). A prova terapêutica de absorção de ferro oral, que consiste no doseamento do ferro sérico na primeira, segunda, terceira e quarta hora após ingestão de 2 mg/kg de ferro oral (sulfato ferroso), foi compatível com absorção deficiente (Fig. 1). Foram excluídas doença celíaca, gastrite atrófica autoimune, infecção por *Helicobacter pylori*, assim como hemoglobinopatias. A noção de se tratar de um caso atípico foi reforçada pela prova terapêutica com ferro endovenoso, que revelou uma subida ligeira da hemoglobina, acentuando a contradição preexistente dos parâmetros bioquímicos de ferro (Tabela 1). Efetivamente, logo após as primeiras administrações, o doseamento de ferritina aumentou para valores elevados, em contraste com o doseamento de ferro sérico e saturação de transferrina, que permaneciam inalterados (Tabela 1). Entretanto, nos meses subsequentes à administração de ferro endovenoso, verificou-se um progressivo e sustentado decréscimo da ferritina sérica. Foram realizadas duas biópsias hepáticas, que não evidenciaram doença de acumulação.

A doente, apesar da anemia crónica, apresentou sempre bom estado geral e adequados índices de crescimento e desenvolvimento, sem evidência de patologia subjacente que pudesse justificar a anemia. Os valores de hemoglobina nunca ultrapassaram os 9,5 g/dL e a anemia apresentou sempre um padrão compatível com anemia ferropriva.

Caso clínico 2

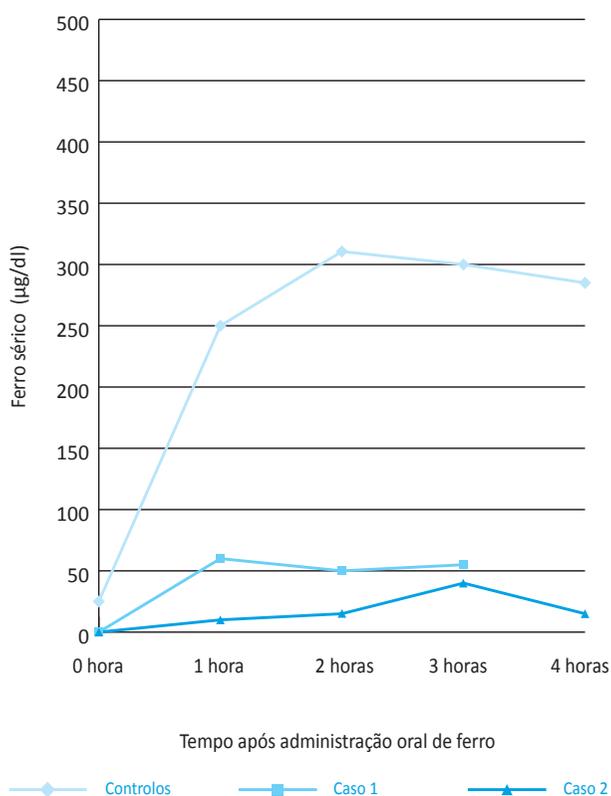
Doente do sexo feminino, raça caucasiana, atualmente com 11 anos de idade, foi referenciada para a consulta de hematologia pediátrica aos 2 anos de idade por anemia microcítica e hipocrômica refratária ao tratamento com ferro oral. Esta anemia havia inclusivamente determinado uma transfusão de concentrado eritrocitário aos 11 meses de idade, quando apresentava um valor de hemoglobina de 7,2 mg/dL, em contexto de intercorrência infecciosa. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes. No primeiro estudo analítico apresentava anemia grave (Hb 7,1 g/dL), microcítica (VGM 52,3 fL), hipocrômica (HGM 14 pg), com RDW aumentado (17%) e sem reticulocitose. Realizou prova terapêutica de absorção de ferro oral, que foi indicativa de défice de absorção (Fig. 1). Da mesma forma, foram excluídas etiologias como doença celíaca, gastrite atrófica autoimune e infecção por *Helicobacter pylori*. Tal como no caso anterior, nos estudos realizados os parâmetros bioquímicos de ferro eram contraditórios, com saturação de transferrina e ferro sérico baixos em contraste com a ferritina sérica normal

ou no limite inferior do normal, o que se acentuava com a terapêutica com ferro endovenoso (Tabela 1).

A semelhança com o quadro hematológico anterior foi evidente desde a primeira consulta e foi com admiração que alguns meses depois se constatou que as duas doentes eram primas em segundo grau. Esta constatação veio a reforçar a convicção já existente da presença de uma doença de natureza hereditária.

A etiologia dos dois casos só foi possível esclarecer em 2008, quando foi descrita a IRIDA. Confirmou-se nas duas doentes homozigotia para uma mutação no exão 15 do gene Tmprss6 da protease transmembranar matriptase-2.

Em termos evolutivos assistiu-se, de forma similar nas duas doentes, a uma lenta melhoria do quadro hematológico. Atualmente, toleram de forma razoável a anemia e são submetidas, de forma esporádica, a terapêutica com doses baixas de ferro endovenoso, quando se verifica agravamento da anemia ou aparecimento de sintomatologia associada. Utiliza-se o doseamento sérico de ferritina como parâmetro de monitorização, para vigilância de eventual sobrecarga de ferro.



Prova de absorção com ferro oral: doseamento do ferro sérico na primeira, segunda, terceira e quarta hora após ingestão de 2 mg/kg de ferro (sulfato ferroso). Nos casos 1 e 2 o doseamento de ferro sérico aos 120 minutos foi inferior a 100 µg/dL, sendo sugestivo de défice de absorção.

Figura 1. Resultados da prova de absorção com ferro oral (casos clínicos 1 e 2; controlos¹)

Discussão

O primeiro caso descrito motivou a referência para a consulta de hematologia pediátrica aos 9 meses de idade, mas só veio a ter diagnóstico etiológico aos 16 anos, altura em que já existia convicção de se poder tratar de um erro hereditário do metabolismo do ferro, mas ainda sem suporte científico reconhecido. Essa hipótese diagnóstica foi-se consolidando ao longo do seu acompanhamento e com a exclusão de toda uma variedade de hipóteses de diagnóstico etiológico e reconhecimento de particularidades de ordem clínica e laboratorial que a distinguiam de uma anemia por défice de ferro típica. Em 2003, esta hipótese foi reforçada com a identificação de um caso de grande similaridade, numa criança de 2 anos de idade (caso clínico 2), que posteriormente se identificou como sua prima em segundo grau.

Nos dois casos, as particularidades laboratoriais eram notórias desde o início. O hemograma era similar ao de uma anemia por défice de ferro típica (hipocromia, microcitose e RDW aumentado) e o doseamento de ferro sérico e o valor da saturação da transferrina revelavam-se sistematicamente muito baixos. No entanto, esta última, ao contrário do que se verifica numa anemia por défice de ferro típica, resultava em exclusivo do valor do ferro sérico, já que o doseamento da transferrina e, como tal, da capacidade total de fixação do ferro (CTFF), eram normais e não elevados. Por outro lado, contrariamente ao doseamento de ferro sérico, o doseamento de ferritina era tendencialmente normal.

Numa primeira fase e perante a ausência de resposta à terapêutica por via oral, investigou-se a absorção do ferro. Também aqui os resultados foram contraditórios. A prova de absorção com ferro oral (Fig. 1) revelava défice, enquanto a prova terapêutica com ferro endovenoso não só não resolvia a anemia como acentuava a contradição de base dos parâmetros bioquímicos do metabolismo do ferro. O valor de hemoglobina subia ligeiramente, com persistência dos parâmetros de anemia ferropriva, e o doseamento de ferro sérico permanecia extremamente baixo (Tabela 1). Em contraste, o doseamento de ferritina subia para valores preocupantes, o que sugeria que o ferro administrado por via endovenosa era mobilizado para uma via alternativa que não a da eritropoiese.

O conjunto destes parâmetros laboratoriais, tanto basais como pós terapêuticos, revelavam-se similares aos observados na denominada anemia de doença crónica (ADC). Ao longo do tempo esta hipótese foi sendo evocada, mas nunca confirmada, contrastando mesmo com o facto de estas crianças apresentarem um crescimento

estaturado-ponderal e desenvolvimento psico-motor normais, sem evidência de qualquer patologia subjacente, para além da anemia.

Esta similaridade entre a IRIDA e ADC pode justificar-se com o facto de a resposta inflamatória, tal como o défice de ferro, o aumento da atividade eritropoiética e a hipóxia, regularem a produção de hepcidina no sentido do seu incremento.¹¹

A abordagem terapêutica destas situações não está bem estabelecida nem é consensual. O recurso ao ferro endovenoso, no sentido de induzir ligeiro incremento da hemoglobina, apresenta risco de acumulação parenquimatosa. Apesar deste risco, duas biópsias hepáticas realizadas na primeira doente não evidenciaram essa acumulação a nível do hepatócito. Por outro lado, verificava-se um lento e consistente decréscimo da ferritina sérica nos meses que se seguiam à sua administração, sugerindo que o ferro administrado poderia ser mobilizado para vias alternativas. Neste sentido, optou-se pelo tratamento esporádico com ferro endovenoso, quando o doseamento de ferritina normalizava.

Como referido anteriormente, o esclarecimento etiológico dos dois casos clínicos só foi estabelecido em 2008, altura em que foi descrita e caracterizada molecularmente a IRIDA.⁹ Nas duas doentes confirmou-se homozigotia para uma mutação no exão 15 do gene *TMPRSS6* da protease transmembranar matriptase-2, o que veio confirmar a hipótese inicial de se tratar de uma anomalia hereditária no metabolismo do ferro.

A IRIDA é uma patologia descrita recentemente, com diversos estudos publicados nos últimos anos. Os autores alertam para a importância de considerar esta nova entidade no diagnóstico diferencial do doente que apresente anemia microcítica e hipocrómica refratária a terapêutica com ferro oral e endovenoso, doseamento de ferro sérico e saturação de transferrina baixos e valor de ferritina no limite superior da normalidade, após exclusão das etiologias mais frequentes de anemia por défice de ferro.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsá-

veis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Filipa Raposo
filipa_raposo@hotmail.com

Recebido: 04/05/2015

Aceite: 25/06/2015

Referências

1. Hartman KR, Barker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: An inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol* 1996;51:269-75.
2. Ganz T, Nemeth E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:538-42.
3. Grotto H. Iron metabolism: An overview on the main mechanisms involved in its homeostasis. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008;30:390-97.
4. Falco L, Sanches M, Silvestri I, Kannengiesse C, Muckenthaler MU, Iolascon A, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematol* 2013;98:845-53.
5. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009;122:78-86.
6. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:199-203.
7. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006;26:323-42.
8. Fleming MD. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular, iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:151-8.
9. Finberg K, Heeney M, Campagna D, Aydinok Y, Pearson H, Hartman K, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-71.
10. Ramsay A, Quesada V, Sanchez M, Garabaya C, Sardà C, Baiget M, et al. Matriptase-2 mutations in iron-refractory iron deficiency anemia patients provide new insights into protease activation mechanisms. *Hum Mol Genet* 2009;18:3673-83.
11. Queiroz S, Torres M. Iron deficiency anemia in children. *J Pediatr* 2000;76:298-304.