



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

DISSERTAÇÃO PARA ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA

***REPERCUSSÕES ENDOCRINOLÓGICAS DA
HEMOCROMATOSE***

NELSON VITOR RODRIGUES GOMES

MARÇO/2015

A presente dissertação foi escrita de acordo com as normas do Português Europeu sem as alterações previstas pelo acordo ortográfico de 1990.

AGRADECIMENTOS

O primeiro agradecimento, como não poderia deixar de ser, é dirigido aos meus pais, razão da minha existência, não apenas no momento da criação, mas ao longo de toda a minha vida, eles lutaram arduamente e deram o melhor de si para que nada me faltasse, a eles um obrigado pelo curso e pela minha vida.

À minha irmã por todas as vezes que foi irmã, mãe, pai, amiga, conselheira, psiquiatra, ... Por todas as vezes que eu quis desistir e ela me orientou e me deu o empurrão que precisava. Por todas as vezes que em tão pequenas coisas, me deu tanto, nunca serei capaz de retribuir.

Ao pequeno Martim, por todas as vezes que me acordou ao fim de semana às 7 da manhã, lembrando-me que as grandes obras precisam de grande trabalho e dedicação, algo que leva tempo, o incentivo dele não foi esquecido e por isso um obrigado.

Ao meu cunhado por ser um escape fantástico à Medicina, à área da saúde, à tese, mostra-me que existem outros mundos além dos repositórios de artigos científicos.

Aos meus amigos *patos*, por todas as aventuras que a Medicina nos deu, por tudo o que fizemos juntos e por todas as tempestades que superamos e nos fazem ficarmos juntos, mesmo depois de 6 teses escritas, obrigado.

Ao meu estimado amigo Hêrnani Almeida, que muito mais que um Mestre em Ciências Farmacêuticas foi meu guia e conselheiro, amigo e irmão ao longo do tempo que passei em Coimbra. Que muitas oportunidades surjam para nos reunirmos de novo.

Ao Tiago Duarte e ao Tomás Carvalho por nas alturas difíceis não me terem voltado as costas, porque a essência da amizade prende-se pela qualidade em ajudar e suportar os outros mesmo quando parece ser impossível. Obrigado por confiarem em mim.

Ao António Rocha e ao Paulo Frias, pela paciência e solidariedade que tiveram enquanto escrevi a tese. Ao António por ter sido um excelente professor de Português, e ao Paulo por ter garantido que o nosso quarto não seria um exemplo da segunda lei da termodinâmica enquanto eu escrevi a tese.

Ao meu fiel amigo Sérgio Lobo pela sua capacidade de ser amigo, coisa tão difícil nos dias que correm, e pela sua paciência em aturar-me, não só durante a realização deste trabalho, mas desde há décadas.

Uma palavra de igual fraternidade ao Humberto Lima, companheiro de viagem a par do Sérgio nas longas conversas filosóficas de café que jamais seriam as mesmas sem ele. Um obrigado também por todos os conhecimentos da área da Biologia que tive oportunidade de aprender e tão facilmente transportar para a Medicina e para a minha tese. E aos dois por terem lido a minha tese.

À Célia Silva e ao Marco Silva, Rubén Rodrigues, Diogo Feijó e Fábio Ferreira por se terem prestado a ler a minha tese e ajudar-me a corrigi-la mesmo à última da hora.

Ao Diogo Oliveira, soberbo baixista, um obrigado pela paciência demonstrada devido ao *stand-bye* que o nosso projecto musical teve de ser submetido para que a tese pudesse ser uma realidade.

Ao excelentíssimo Doutor Flávio Victor Signorelli pela ajuda concedida na pesquisa e no tempo disponibilizado para tal. Além de grande amigo, devo agradecer-lhe por me ter ensinado a pensar Medicina e por ter semeado o gosto pelo Lúpus.

Como não poderia deixar de ser, à Doutora Leonor Gomes por me ter dado oportunidade de realizar tese em Endocrinologia e com o tema à minha escolha.

À Dra. Margarida Bastos que além de minha orientadora, revelou ser uma pessoa muito paciente com os meus atrasos e falhas científicas que graças à sua boa vontade e bondade foram correctamente corrigidas, sem ela não teria conseguido escrever sequer o que é a Hemocromatose.

Por fim, a todas as pessoas que como eu se dedicaram a estudar a Hemocromatose e por isso fui hoje capaz de compilar os seus conhecimentos neste trabalho, um obrigado pela sua sapiência. De igual forma agradeço aos doentes com Hemocromatose que tive oportunidade de conhecer antes de escrever a tese, a eles um obrigado por me orientarem na pesquisa das respostas às quais não tive capacidade de lhes responder um dia.

E a todas as pessoas que de um modo ou outro me suportaram e contribuíram durante todo o tempo sem que eu desse conta, não foi esquecimento meu agradecer-vos em específico nesta página, é que as estrelas brilham discretas.

Muito obrigado!

*“Vamos apostar na esperança, porque a vida,
apesar de bastante improvável, teima em existir.”*

José Luís Pío Abreu

À minha família,

porque a melhor maneira de enfrentar um problema é falar sobre ele.

ÍNDICE

Abreviaturas	I
Resumo	III
Abstract	IV
Introdução Histórica	1
Definição	2
Epidemiologia	7
Genética	11
Metabolismo do Ferro e Fisiopatologia da Hemocromatose	14
Fenótipo e Manifestações Clínicas	28
Repercussões Endocrinológicas da Hemocromatose	31
Diabetes <i>Mellitus</i>	33
Dados epidemiológicos da DM na Hemocromatose	33
Fisiopatologia da DM na Hemocromatose	39
Tratamento da DM na Hemocromatose	46
Conclusões DM na Hemocromatose	48
Hipogonadismo Hipogonadotrófico	49
Dados epidemiológicos do HH na Hemocromatose	49
Fisiopatologia do HH na Hemocromatose	50
Diagnóstico do HH na Hemocromatose	52
Tratamento do HH na Hemocromatose	53
Conclusões HH na Hemocromatose	54
Diagnóstico	55
Tratamento	58
Novas Perspectivas Terapêuticas	62
Conclusões Finais	64
Bibliografia	65

ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
BMP	<i>Bone morphogenetic proteins</i> , proteínas morfogénicas do osso
DcytB	<i>Duodenal cytochrome B</i> , citocromo b duodenal
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMT	<i>Divalent metal transporter</i> , transportador de metais divalentes
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> , ácido desoxirribonucleico
EPO	<i>Erythropoietin</i> , eritropoietina
FPN	<i>Ferroportin</i> , ferroportina
FS	Ferritina Sérica
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i> , hormona estimuladora do folículo
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i> , hormona libertadora de gonadotrofinas
HAI-2	<i>Hepatocyte growth factor activator inhibitor 2</i> , Inibidor 2 do activador do factor de crescimento hepatocitário
HAMP	<i>Hepcidin antimicrobial peptide</i> , hepcidina
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i> , gonadotrofina coriónica humana
HCP	<i>Heme carrier protein</i> , proteína transportador de heme
HH	Hipogonadismo hipogonadotrófico
HIF	<i>Hypoxia-inducible factors</i> , factores induzidos pela hipoxia
HFE	<i>Humam hemochromatosis protein</i> , proteína da hemocromatose
HJV	<i>Hemojuvelina</i> , proteína transmembranar associada à hemocromatose juvenil
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> , antígeno leucocitário humano
IL-6	<i>Interleukin 6</i> , Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IRE	<i>Iron responsive element</i> , elemento de resposta ao ferro
IRP	<i>Iron responsive element binding proteins</i> , proteínas reguladoras do ferro
JAK	<i>Janus kinase</i> , família de receptores intracelulares associados a citocinas
LH	<i>Luteinizing hormone</i> , hormona luteinizante

MAPK/ERK	<i>Mitogen activated protein kinases/extracellular-signal-regulated kinases</i> , família de proteínas cinase que respondem a estímulos extracelulares e regulam diferentes actividades da célula.
MnSOD	<i>Manganese superoxide dismutase</i> , superóxido dismutase do manganês
RE	Retículo endoplasmático
RM	Ressonância magnética
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> , espécies reactivas de oxigénio
ST	Saturação de transferrina
SHBG	<i>Sex hormone-binding globulin</i> , globulina ligante de hormonas sexuais
SMAD	Família de proteínas intracelulares que fazem transdução de sinais extracelulares
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription</i> , transdutor de sinal e activador da transcrição
Steap 3	Metaloreductase, converte ferro no estado férrico a ferroso
TfR	<i>Transferrin receptor</i> , receptor da transferrina
TMPRSS6	<i>Transmembrane protease serine 6</i> , matriptase-2
TUNEL	<i>Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling</i> , método para detectar fragmentação do DNA através da marcação da extremidade terminal

RESUMO

A hemocromatose é uma doença rara intimamente ligada ao metabolismo do ferro. A doença caracteriza-se pela absorção excessiva deste elemento e consequente acumulação progressiva nos tecidos. Dessa acumulação resultam consequências sistémicas em diversos sistemas e órgãos, destacando-se as repercussões a nível endócrino, sendo a diabetes *mellitus* e o hipogonadismo hipogonadotrófico as mais frequentes. Outras complicações endócrinas podem existir, mas de forma mais rara. Embora a flebotomia seja um tratamento milenar na medicina, esta desempenha um papel crucial no tratamento da doença e no caso particular das complicações endócrinas, se realizada antes das complicações pode prevenir o seu desenvolvimento ou retardar o seu aparecimento. Este trabalho apresenta considerações generalistas sobre a hemocromatose, centrando a sua abordagem nos aspectos relacionados com as repercussões endocrinológicas.

Palavras-chave: hemocromatose, diabetes *mellitus*, hipogonadismo.

Nelson Vitor Rodrigues Gomes

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Email: nelsongomes@live.com.pt

ABSTRACT

Hemochromatosis is a rare disease closely linked to iron metabolism. The patients with hemochromatosis absorb much iron from food and the excess of iron is slowly accumulated in several organs, including the endocrines ones. These increased iron stores frequently cause diabetes *mellitus* and hypogonadism hypogonadotrophic. Other endocrines complications may exist, but are uncommon. Although phlebotomy is an ancient medicine treatment, it plays a crucial role in hemochromatosis, and in the particular case of endocrine consequences. If phlebotomy is performed before the development of complications, can prevent or delay the onset of it. This paper present several considerations about hemochromatosis, focusing its approach on issues related to endocrine consequences.

Keywords: hemochromatosis, diabetes *mellitus*, hypogonadism.

Nelson Vitor Rodrigues Gomes

Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal

Email: nelsongomes@live.com.pt