

Revisão / Review

Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro *Importance of inflammation on iron homeostasis and functional iron deficiency*

Maria Stella Figueiredo

Deficiência funcional de ferro (Fe) pode ser definida como o desbalanço entre a quantidade necessária de Fe para a síntese de hemoglobina e o seu suprimento. Ela ocorre na ausência de estoque de Fe, característica da anemia ferropênica (AF), e na presença de bloqueio da homeostasia do Fe, como na anemia da inflamação (AI). Na AI, citocinas e células do sistema retículo-endotelial induzem alterações que interferem em diferentes vias da eritropoese levando à anemia. O bloqueio na mobilização do Fe de estoque pela hepcidina, embora não único, é o mecanismo etiológico mais evidente da AI. A hepcidina, regulador negativo da entrada de Fe no plasma, atua ligando-se à ferroportina, induzindo sua internalização e degradação. Embora a diferenciação entre AF e AI seja relativamente tranquila, pacientes com AI podem cursar com deficiência de Fe associada. O diagnóstico diferencial entre AI e AF com deficiência de Fe tem evidente importância clínica, e novas técnicas laboratoriais têm sido sugeridas para auxiliar neste diagnóstico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl.2):18-21

Palavras-chave: Anemia da inflamação; anemia da doença crônica; metabolismo do ferro; deficiência funcional de ferro.

Introdução

O balanço do ferro (Fe) no organismo é regulado principalmente pelo ritmo da eritropoese e pelo tamanho do seu estoque. Toda vez que observamos diminuição no estoque de Fe, a consequência lógica é o desbalanço no metabolismo do Fe e anemia.¹⁻³

Existem situações onde, apesar de o depósito de Fe estar adequado, não ocorre liberação deste metal para suprir as necessidades do éritron.^{4,5} A consequência direta desta alteração é a reticulocitopenia e a diminuição da quantidade de hemoglobina intraeritrocitária mesmo sem deficiência de Fe.^{1,4}

Assim, deficiência funcional de Fe pode ser definida como o desbalanço entre a quantidade necessária de Fe para a síntese de hemoglobina e o seu suprimento, que não é mantido em taxa suficiente para permitir a hemoglobinização normal dos eritrócitos.⁶

O termo anemia da inflamação (AI), ou anemia da doença crônica, é utilizado para estes casos. Ele se refere à anemia que comumente é observada nos indivíduos que apresentam processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos crônicos, e que corresponde à anemia mais frequente dos pacientes hospitalizados.⁷⁻⁹

A anemia da inflamação é uma anemia imunomediada. Sabe-se que citocinas e células do sistema reticuloendothelial (SRE) induzem alterações que potencialmente interferem em diferentes vias da eritropoese, levando à anemia (Figura 1).^{5,10,11} tais como:

1. Bloqueio na mobilização do Fe de estoque do SRE: provavelmente o mecanismo etiológico mais evidente da AI. A hipoferremia na presença de estoque de Fe normal ou aumentado é alteração característica da AI e que, frequentemente, é utilizada no diagnóstico dessa condição;⁹

Hematologista. Professora Associada da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Unifesp/EPM – São Paulo-SP.

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/EPM – São Paulo-SP.

Correspondência: Maria Stella Figueiredo
Disciplina de Hematologia e Hemoterapia
Rua Botucatu, 740 – 3º andar – V. Clementino
04023-900 – São Paulo-SP – Brasil
Fone: (55 11) 5579-1550; Fax: (55 11) 5571-8806
E-mail: stella@hemato.epm.br
Doi: 10.1590/S1516-84842010005000052

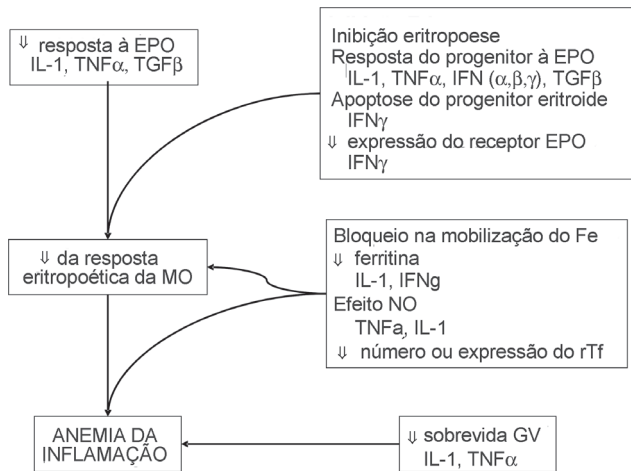


Figura 1. Representação esquemática das citocinas envolvidas na anemia da inflamação, modificado de Means RT⁹
 ↓ = diminuição; EPO = eritropoetina; Fe = ferro; MO = medula óssea; GV = glóbulo vermelho; IL-1 = interleucina 1; TNFα = fator de necrose tumoral α; IFN (a,b,g) = interferon (α,β,γ); TGFβ = fator de crescimento tecidual β; NO = óxido nítrico; rTf = receptor de transferrina

2. Alteração na diferenciação e proliferação dos precursores eritroides (BFU-E e CFU-E): observa-se um bloqueio devido ao efeito inibitório de diversas citocinas, em especial: interferon -α, -β e -γ, fator de necrose tumoral-α (TNF-α), e interleucina-1 (IL-1). O mecanismo relacionado parece ser a indução de apoptose, entretanto, as citocinas também exercem um efeito tóxico direto nas células progenitoras por induzirem a formação de radicais livres.^{5,8,12,13}

3. Diminuição da produção e da ação da eritropoetina (Epo): trabalhos *in vitro* demonstraram que a resposta da medula óssea à Epo é inadequada para o grau de anemia, provavelmente por ação da IL-1, TNF-α, e fator de crescimento tecidual-β (TGF-β), entre outras citocinas.^{5,8,12} Além disso, o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias interfere na regulação da expressão do gene da Epo, resultando em uma resposta diminuída na produção de Epo em relação ao estímulo anêmico.^{11,13}

4. Sobrevida eritrocitária diminuída: o aumento da eritrofagocitose que ocorre durante o processo inflamatório provavelmente é fator contribuinte na hemólise. Além disso, sabe-se que citocinas e radicais livres podem causar dano direto ao eritrócito.¹²

Distúrbio da homeostase do ferro

Papel das citocinas

Acredita-se que citocinas pró- e anti-inflamatórias, derivadas de macrófagos ou de células T, além de proteínas de fase aguda, estão envolvidas nos distúrbios da homeostase do Fe da AI.^{8,14}

A demonstração da importância da IL-1 e do TNF-α na homeostase do Fe ocorreu a partir de experimentos com ratos, onde a administração destas citocinas era associada a hipo-

ferremia e indução da síntese de ferritina pelo SRE. Hoje se sabe que a IL-1 e a IL-6 são capazes de modular a tradução de ferritina atuando na porção 5' não traduzida do RNA mensageiro da ferritina.^{8,12}

A correlação entre neopterina, marcador de ativação imune, e aumento dos níveis de ferritina em pacientes oncológicos também foi demonstrada, reforçando a importância da ação imune no metabolismo alterado do Fe da AI.⁹

Além disso, sabe-se que a ação do interferon-γ (IFN-γ) é particularmente importante. Ele atua diminuindo a expressão da ferroportina, única proteína exportadora de Fe em mamíferos, impedindo a liberação de Fe para o éritron.^{8,14}

Hepcidina

Hepcidina é um peptídeo produzido pelo fígado que tem papel central na regulação da homeostasia do Fe. Este hormônio é um regulador negativo da entrada de Fe no plasma. Ele atua ligando-se à ferroportina, induzindo sua internalização e degradação mediada pela ubiquitina.¹⁵ A perda da ferroportina, presente em células duodenais, macrófagos e placenta, previne a saída de Fe para o plasma, diminuindo o seu transporte e, conseqüentemente, diminuindo a chegada de Fe ao éritron.^{16,17}

O principal mecanismo de sinalização da transcrição do gene da hepcidina, *HAMP*, envolve a via de sinalização BMP/SMAD (proteína morfogenética óssea/proteína homóloga decapentaplégica). A ativação da BMP, que depende da hemojuvelina como correceptor, leva à fosforilação da *Smad4* que, em resposta, liga-se diretamente à região promotora do *HAMP*, estimulando sua transcrição (Figura 2).^{15,17,18}

A IL-6 parece ter papel fundamental no estímulo da transcrição do *HAMP*, embora a IL-1α e IL-1β também tenham ação na transcrição deste gene.¹⁹ A IL-6 tem a capacidade de se ligar à membrana celular através de receptor específico e ativar o transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (*Stat3*), da via de sinalização JAK/STAT, que atua na região promotora do gene estimulando a transcrição de hepcidina (Figura 2).^{15,17,18}

Produção excessiva de hepcidina ocorre em indivíduos com doenças inflamatórias e infecciosas, e é este excesso que explica o sequestro de Fe nos macrófagos e a inibição da absorção intestinal de Fe, duas marcas características da AI.¹⁹

Ferroportina

A expressão de ferroportina está diminuída nas células do SRE devido à inflamação, ou seja, o sequestro de Fe pelo SRE que ocorre na inflamação não é devido somente à internalização e degradação da ferroportina pela ação da hepcidina, mas também por uma regulação negativa da sua expressão.^{19,20}

Importância no sistema imune

Devemos ter em mente que o Fe também é necessário para a boa resposta imune celular, além de suas funções na

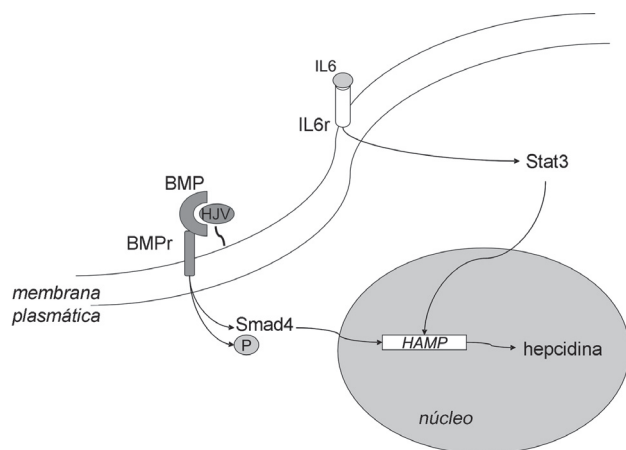


Figura 2. Regulação da transcrição da hepcidina em hepatócitos, modificado de De Domenico I *et al.*¹⁷
 IL6 = interleucina-6; IL6r = receptor da IL6; Stat 3 = transdutor de sinal e ativador da transcrição 3; BMP = proteína morfogenética óssea; BMPr = receptor da BMP; HJV = hemojuvelina; Smad 4 = proteína homóloga decapentaplégica 4; P = fosforilação
 HAMP = gene da hepcidina

eritropoese e no metabolismo oxidativo.² Mesmo na presença de deficiência leve de Fe, têm sido descritos:

- diminuição da função do neutrófilo com diminuição da atividade da mieloperoxidase;
- diminuição do número de linfócitos T com atrofia do timo;
- alteração da resposta proliferativa induzida por linfócitos T;
- bloqueio na produção de interleucina-2 pelos linfócitos;
- redução da produção do fator inibitório de migração macrofágico;
- bloqueio reversível das reações de hipersensibilidade cutâneas.^{2,21}

O excesso de Fe também apresenta efeitos deletérios na função das células imunes. Estudos mostram que a terapia com Fe em indivíduos em hemodiálise altera o potencial dos neutrófilos para matar bactérias e reduz sua capacidade de fagocitose.⁸ Além disso, a suplementação de Fe em indivíduos com AI pode resultar na promoção do crescimento de células tumorais e de microorganismos.^{10,22,23}

Embora tanto a deficiência quanto a sobrecarga de Fe exerçam efeitos desfavoráveis na proliferação e diferenciação das células imunes, existem múltiplos caminhos pelos quais estas células adquirem Fe mesmo quando as fontes são limitadas.⁸

Diagnóstico da deficiência funcional de ferro

Diferentemente da anemia ferropênica (AF), na AI temos um depósito normal ou aumentado de Fe, indicado pelos níveis de ferritina sérica e que também pode ser observado

na análise medular (mielograma com Fe presente no SRE).⁹

A ferritina é normalmente utilizada como marcador do estoque de Fe. Níveis inferiores a 15ng/mL são indicativos de ausência de estoque de Fe, entretanto, níveis de 30 ng/mL fornecem um melhor valor preditivo positivo para AF (92%-98%). Na AI, os níveis de ferritina refletem não só o aumento de estoque e a retenção de Fe pelo SRE, mas também o aumento de ferritina devido à ativação imune.⁵

Tanto na AF quanto na AI, a concentração de Fe sérico e a saturação da transferrina encontram-se diminuídas. Todavia, enquanto na AF estas alterações refletem a ausência absoluta de Fe de estoque, na AI resultam do bloqueio do Fe no SRE.⁵ Por sua vez, a capacidade total de ligação do Fe (capacidade ferropéxica) e/ou a transferrina estão caracteristicamente normais ou diminuídas na AI e aumentadas na AF.⁹

Quanto maior o componente inflamatório da doença do paciente, menor será a concentração de transferrina e a capacidade ferropéxica e maior será a ferritina.³

Entretanto, pacientes com AI podem apresentar deficiência de Fe associada, geralmente por perda sanguínea crônica. O diagnóstico entre AI e AI associada à deficiência de Fe é clinicamente importante e, por vezes, difícil. (Figura 3)^{5,10,22,23} Quando comparamos os pacientes com AI com aqueles com AI e deficiência de Fe, estes últimos apresentam microcitose mais evidente e anemia mais grave.⁵

A relação entre log da ferritina e receptor da transferrina tem sido proposta como índice útil na diferenciação entre AI e AI com deficiência de Fe: quando < 1 é sugestiva de AI, > 2 sugere AI e deficiência de Fe.^{2,5,24,25} No Brasil, a dosagem do receptor da transferrina é realizada por poucos laboratórios; assim, a associação de exame que avalia processo inflamatório, como a mensuração de proteína C reativa,^{2,6} pode ser útil nesta discriminação.

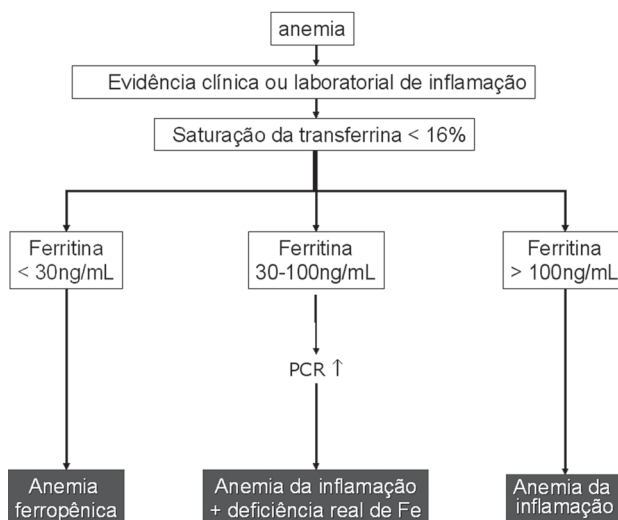


Figura 3. Algoritmo para diagnóstico diferencial entre anemia ferropênica, anemia da inflamação e anemia da inflamação associada à deficiência de ferro, modificado de Weiss G⁵
 PCR = proteína C reativa

Mais recentemente, a determinação da fração de eritrócitos com deficiência de hemoglobinação, realizada a partir da medida da proporção de eritrócitos hipocrômicos ou pelo conteúdo de hemoglobina do reticulócitos, tem sido recomendada como método alternativo de identificação de deficiência funcional de Fe.^{2,3,6,25-27}

Conclusão

Os recentes avanços no entendimento da homeostasia do Fe tem permitido a melhor compreensão da fisiopatologia da anemia da inflamação, onde citocinas e hepcidina apontam como os principais fatores responsáveis. Embora o diagnóstico ainda traga algumas dificuldades e não exista tratamento específico, o reconhecimento da importância desta entidade na prática clínica vem estimulando diversas pesquisas que, em curto prazo, deverão suplantam estas dificuldades.

Abstract

Functional iron deficiency can be defined as an imbalance between the iron needs of the erythroid marrow and iron supply. Iron deficiency occurs in the absence of iron deposits, as in the case of iron deficiency anemia (IDA), or when there is an impaired iron mobilization, such as in anemia of inflammation (AI). Cytokines and cells of the reticuloendothelial system can induce changes in several pathways, interfering in erythropoiesis and causing anemia. The retention of iron within cells of the reticuloendothelial system is due to hepcidin. Although this is not the only mechanism evolved in AI, it is the most important. Hepcidin is a negative regulator of iron entry into the plasma. Hepcidin binds to ferroportin, inducing its internalization and degradation. Differentiation between IDA and AI is relatively easy, but patients with AI can have the association of true iron deficiency. The differential diagnosis of AI and IDA with iron deficiency is clinically important and new laboratorial markers can be used to help this differentiation. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl.2): 18-21.

Key words: Anemia of inflammation; anemia of chronic disease; iron metabolism; functional iron deficiency.

Referências Bibliográficas

- Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*. 2000;96(3):823-33.
- Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4617-26.
- Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol*. 2006;23(1):23-36.
- Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med*. 1982;306(25):1520-8.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066-76.
- Means RT, Jr. The anaemia of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13(2):151-62.
- Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):183-201.
- Means RT. Hepcidin and cytokines in anaemia. *Hematology*. 2004;9(5-6):357-62.
- Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, *et al*. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009;113(21):5277-86.
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev*. 2002;16(2):87-96.
- Katodritou E, Christakis J. Recent advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease. *Haema*. 2006;9(1):45-55. Acesso: www.eae.gr-haema-pdf-91-05.pdf
- Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:159-65.
- Weiss G, Gordeuk VR. Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias. *Eur J Clin Invest*. 2005;35 Suppl 3:36-45.
- Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 2008;112(2):219-30.
- Vyoral D, Petrak J. Hepcidin: a direct link between iron metabolism and immunity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(9):1768-73.
- De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1755-8.
- Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals*. 2007;20(3-4):665-74.
- Deicher R, Horl WH. New insights into the regulation of iron homeostasis. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(5):301-9.
- Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JL, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100(10):3776-81.
- Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr*. 2001;131(2S-2):616S-33S
- Weiss G. Iron and immunity: a double-edged sword. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(Suppl 1):70-8.
- Weinberg ED. The role of iron in cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1996;5(1):19-36.
- Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89(3):1052-7.
- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319-32.
- Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood*. 1994;83(10):3100-1.
- Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, *et al*. Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ*. 1992;304 (6821):225-6.

O tema foi sugerido e avaliado pelo coeditor deste fascículo educativo, Rodolfo Delfini Cançado, e pelo *board* interno da RBHH, e publicado após a concordância do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 20/12/2009

Aceito: 16/01/2010