

Hemocromatose em tucano - *Ramphastos toco* - Relato de caso

Hemochromatosis in toucan - *Ramphastos toco* - case report

Fernanda de Toledo Vieira^{1,6}; Isabela Hardt^{2,6}; Maria Cristina Valdetaro Rangel^{3,6*}; Mayra Cunha Flecher^{1,6}; Cinthia Leal^{4,6}; João Luiz Rossi Junior^{5,6}

1. Docente do Curso de Medicina Veterinária; 2. Residente de Patologia; 3. Mestranda em Ciência Animal da Universidade Vila Velha; 4. Graduação em Medicina Veterinária; 5. Docente do Curso de Medicina Veterinária e do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal e Ecologia de Ecossistemas; 6. Universidade Vila Velha - UVV. Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista. Vila Velha, ES, Brasil. CEP 29102-770.

* Autor para correspondência: cristina.rangel@yahoo.com.br.

Resumo Hemocromatose é uma doença causada pelo excesso de ferro no organismo. Este se acumulará nos tecidos, e sua ação direta libera radicais livres que causarão lesões teciduais que, se não tratadas, poderão progredir para disfunção dos sistemas até levar ao óbito. A causa da doença está relacionada à alta ingestão de dietas com ferro, alimentos que potencialize a absorção intestinal do ferro, e distúrbios genéticos que alguns animais possuem, onde a absorção de ferro no duodeno é favorecida constantemente. Dentre as espécies predispostas a esse quadro, está o tucano *Ramphastos toco*, que foi recebido no laboratório de patologia do hospital veterinário Ricardo Alexandre Hipller, para necropsia. Tratava-se de um animal de cativeiro, que apresentou morte súbita. Além desse sinal clínico característico de pacientes com hemocromatose, o animal apresentou cardiomegalia e hepatomegalia discreta, e à microscopia verificou-se excesso de ferro livre e hemossiderose. O diagnóstico pode ser concluído após a realização de uma coloração especial para identificação imunohistoquímica com corante o azul da Prússia.

Palavras-chave: Tucano, hemocromatose, ferro, *Ramphastos toco*

Abstract Hemochromatosis is a disease caused by excess iron in the body. This will accumulate in the tissues, and its direct action releases free radicals that cause tissue damage which, if untreated, may progress to dysfunction of systems to lead to death. The cause of the disease is related to ingestion of diets with high iron foods that potentiates the intestinal absorption of iron, and genetic disorders have some animals where the iron absorption in the duodenum is favored constantly. Among the species predisposed to this picture is the toucan *Ramphastos toco*, which was received in the pathology laboratory of the veterinary hospital Ricardo

Alexandre Hipller to be necropsied. It was an animal in captivity who had sudden death. In addition to this clinical sign characteristic of patients with hemochromatosis, the animal showed mild cardiomegaly and hepatomegaly. And under the microscope there was excess free iron and hemosiderosis. The diagnosis was completed when it held a special staining immunohistochemistry to identify the dye Prussian blue.

Keywords: Tucano, hemochromatosis, iron, *Ramphastos toco*.

Introdução

Hemocromatose é uma doença relacionada ao acúmulo de ferro nos tecidos devido a concentrações elevadas no organismo, sendo o fígado o órgão mais acometido (Harrison e Lightfoot 2005). O ferro é componente de diversos processos vitais no organismo como hemoglobina, mioglobina, citocromos, e inúmeras enzimas. É absorvido no duodeno quando necessário, armazenado pelos sistemas fagocitário principalmente no fígado, baço e medula óssea. É excretado através da descamação da pele, sudorese e hemorragias – não sendo capaz de aumentar sua excreção quando há sobrecargas de ferro (Caçando e Chiattono 2009).

Assim como o tucano (*Raphastos toco*), espécies predispostas a desenvolverem hemocromatose costumam viver em ambientes com baixa disponibilidade de ferro, e intensificar sua absorção intestinal é um mecanismo compensatório, além de ingerirem alimentos diversos que contribuem para uma absorção intensificada do elemento, como ácido cítrico, por exemplo. Quando essas aves adquirem uma dieta rica em ferro, seu corpo

pode absorver o elemento em excesso (Harrison e Lightfoot 2005), o que sugere um limiar reduzido em relação à toxicidade do ferro quando comparado a outras espécies.

Quando a concentração de ferro ultrapassa a capacidade de conjugação das proteínas aumenta-se o ferro livre, este tem alta capacidade de se adentrar as células (Cançado e Chiattonne 2009). Mecanismos fisiológicos de controle do ferro no organismo asseguram que quantidades suficientes do mineral estejam presentes. Como não há via de excreção para quantidades excessivas de ferro, o controle fisiológico na absorção deve ser preciso (Fairbanks 1994; Lowestine e Munson 1999, Whiteside 2001). Sua capacidade catalisadora de reações oxidativas, liberando radicais livres, lesionam lipídeos de membrana de diversas organelas citoplasmáticas, com conseqüente dano celular, fibrose reativa, esclerose e insuficiência funcional dos tecidos (Harrison e Lightfoot 2005). Em casos severos os pigmentos ferrosos podem ser encontrados no fígado, baço, rim, coração, parede intestinal e pâncreas, e leva ao desenvolvimento de ascite, insuficiência cardíaca, hepática e de diversos órgãos – o que pode levar a morte súbita (Harrison e Lightfoot 2005).

Em aves, os fatores determinantes da hemocromatose são genéticos e nutricionais. Os sinais clínicos são inespecíficos, normalmente relacionados com o acometimento do fígado, e inclui: apatia, anorexia, perda de peso, ascite, dispnéia, hepatomegalia, cardiomegalia, debilidade progressiva, má aparência das penas e finalmente morte (Cubas, 2008). Em humanos foram relatados como sintomas mais referidos 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%); os sinais clínicos mais frequentes para o diagnóstico são: hepatomegalia (de 50% a 90%), hiperpigmentação da pele (de 30% a 80%), hipogonadismo (de 20% a 50%), artropatia, esplenomegalia, diabetes melito, cirrose hepática, miocardiopatia e/ou arritmia. O risco de desenvolver carcinoma hepático nos pacientes humanos com hemocromatose é relatado (Cançado e Chiattonne, 2010), assim como nas aves se sugere (Harrison e Lightfoot 2005).

O diagnóstico é feito pela anamnese, sinais clínicos, exames por imagem e patologia clínica, mas o teste padrão-ouro é a análise histológica de amostras hepáticas obtidas por biópsia ou necropsia. As alterações histopatológicas consistem em acúmulo de ferro em micelas de ferritina e agregados de hemossiderina, principalmente em hepatócitos e células do sistema reticuloendotelial. Na hemocromatose pode haver inflamação e em casos avançados, níveis variados de necrose hepática e fibrose (Cubas 2008). Exames bioquímicos de enfermos podem mostrar aumento das enzimas hepáticas, geralmente AST, decorrente da lesão direta do ferro ao hepatócito. Algumas anedotas relatam o aumento de ferro no soro, mas não teve

significância em estudos realizados quando comparado à quantificação histopatológica (Harrison e Lightfoot 2005).

Terapia sintomática para estabilizar os problemas respiratórios deve ser precedida à um tratamento à longo prazo de flebotomia semanal 1 a 2% do peso vivo. Dietas provenientes de ferro como uvas e uva-passa devem ser eliminadas, assim como todas as outras fontes de ferro. As aves acometidas devem ser mantidas com dietas formuladas com baixas taxas de ferro (20-50ppm). Terapias com o uso de agentes quelantes têm sido descritas como úteis (Harrison e Lightfoot 2005) como desferoxamina e deferiprona (Cubas 2008). Substâncias que aumentam a absorção de ferro devem ser evitadas, como vitamina C. O uso de substâncias que diminuem a taxa de absorção do ferro, como a tanina, pode promover proteção natural às altas taxas de ferro. A prevenção consiste em fornecer para espécies sensíveis dietas com baixos níveis de ferro e alimentos que não favoreçam a absorção intestinal de ferro (Harrison e Lightfoot 2005). O excesso de vitamina A nas rações comerciais para aves, também podem levar ao desenvolvimento de hemocromatose. É indicado o uso de vitamina E e selênio, para amenizar as lesões causadas pelos radicais livre devido a suas características de proteção de membranas citoplasmática. Gorduras saturadas também devem ser evitadas (Harrison e Lightfoot 2005).

Método

Foi encaminhado à necropsia um tucano (*Rapbastos toco*) com morte súbita, segundo o proprietário. A ave apresentava uma penugem sem aparência de normopteria, além de um escore corporal baixo. Ao exame externo, verificou-se uma área amolecida de aproximadamente 6 cm de perda tecidual, sugerindo uma necrose de mandíbula. À macroscopia foi possível visualizar celulite necrótica no subcutâneo de região cervical, cardiomiopatia dilatada de ventrículo direito, e o fígado se apresentava fortemente avermelhado e fluindo grande quantidade de sangue ao corte. À microscopia pulmão coração e rim estavam congestionados e com edema. A traquéia apresentava um infiltrado inflamatório misto moderado em lâmina própria adjacente à cartilagem traqueal, indicando uma traqueíte. O fígado, além de congestão moderada, presença acentuada de macrófagos repletos de pigmentos intracitoplasmáticos granulares dourados (hemossiderose) e necrose médio-zonal multifocal. Para confirmar a hemossiderose, foi solicitado que a lâmina fosse refeita através da análise qualitativa por método histoquímico com o azul da Prússia (Reação de Perls), que detecta a presença de siderose hepática (Pietrangelo 2004).

O exame de seções histológicas de fígado coradas com azul da Prússia revela depósitos de hemossiderina e ferritina nos hepatócitos em diferentes tonalidades de azul. O ferro também

pode ser depositado em células do sistema mononuclear-fagocítico, incluindo células de Kupffer no fígado e macrófagos no baço. Esses depósitos podem estar associados a doenças concorrentes como anemia hemolítica, saturnismo e caquexia (Lowestine e Munson 1999; Cork 2000; Whiteside 2001). Quando o corante utilizado é Hematoxilina e Eosina, os depósitos de hemossiderina são vistos como grânulos acastanhados (Schmidt *et al.* 2003). Corou positivamente, mostrando pigmentos por todo o parênquima hepático, além de nas células de Kupffer, fechando o diagnóstico de hemocromatose.

Resultados e Discussão

Há ainda uma carência de pesquisas para a formulação de dietas adequadas às espécies silvestres domesticadas, o que facilita erros de manejo e alta mortalidade destes animais. A realização de um estudo nutricional sobre a dieta apropriada para as espécies antes de tentar criá-las deve ser feita.

O acúmulo de ferro no corpo é gradativo, o que provavelmente debilita o animal. Silvestres não costumam mostrar-se debilitados devido a seus hábitos selvagens, já que a fraqueza em vida livre pode ser fatal, e por isso a morte é repentina, dificultando o tratamento. Proprietários, ou criadores devem estar atentos as sutis mudanças de comportamento da espécie, bem como aspecto saudável das penas e escore corporal.

Em humanos relata-se hipogonadismo em pacientes com hemocromatose hereditária. Não foram encontrados estudos concordando com essa consequência nas aves predispostas, o que pode ser possível, já que pesquisas desse caráter com animais silvestres são custosos e demorados. O hipogonadismo pode contribuir para a extinção de populações ou espécies, e por isso esse dado deve ser investigado mais a fundo.

Neste caso não foi evidente ascite, o que pode mostrar um acometimento do fígado de forma aguda, ou a não disfunção desse órgão como causa *mortis*. Harrison e Lightfoot (2005) descreveram que o fígado pode estar aumentado de tamanho e marrom-alaranjado, o que não ocorreu. A congestão hepática pode ter dificultado a visualização macroscópica sugestiva de intoxicações pelo ferro. A cardiomiopatia dilatada do lado direito do coração pode ter contribuído para essa congestão hepática. Associado à congestão pulmonar e edema intenso que podem ter dificultado a ejeção de sangue do ventrículo direito para o pulmão. A causa *mortis* pode ser atribuída à falência cardíaca, e não hepática. As lesões podem ter sido causadas diretamente pelo ferro, ou secundária à disfunção dos outros tecidos acometidos. Materiais biológicos processados rotineiramente para análise histopatológica possibilitam estudos retrospectivos de doenças que acometem aves silvestres. Desenvolver dietas para animais silvestres de cativeiro é um desafio, assim como diagnosticar

através dos sinais clínicos manifestados, pois a hemocromatose é de progressão lenta e animais de vida livre tendem a não demonstrar sinais clínicos, como forma de defesa.

Referências

- Cançado RD, Chiattonne CS (2010): Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, 32 (6): 469-475.
- Cubas ZS (2008) **Siderose hepática em tucanos e araçaris**. Dissertação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Agrárias do Departamento de Medicina Veterinária, Setor de Ciências Agrárias, da Universidade Federal do Paraná- UFPR.
- Cubas ZS (2007) Piciformes (tucanos, araçaris, pica-paus). In: Cubas, Z.S.; Silva J.C.R.; Catão-Dias, J.L. **Tratado de Animais Selvagens – Medicina Veterinária**. São Paulo: Editora Roca, p.210-221.
- Fairbanks VF (1994) Iron in medicine and nutrition. In: Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M. (eds.), **Modern Nutrition in Health and Disease**. Maivem, Pennsylvania: Lea and Febiger, p.185-213.
- Harrison JG, Lightfoot MAT (2005) **Clinican Avin Medicine**, v. 1: Pet species.
- Lowestine LJ, Munson (1999) L Iron Overload In The Animal Kingdom. In: Fowler, ME; Miller, R.E. (Ed.). **Zoo & Wild Animal Medicine: Current Therapy** 4. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p.260-268.
- Pietrangelo A(2004) **Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease**. N Engl J Med;350(23):2383-9.
- Whiteside DP (2007) **Evaluation of the oral iron chelator deferiprone in the white leghorn chicken and domestic pigeon**. Dissertação de Doutorado em Ciências Veterinárias, The University of Guelph, Ontário, Canadá. National Library of Canadá.