



ALBERT EINSTEIN  
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

Guia do Episódio de Cuidado

## Hemocromatose Hereditária

Hemocromatose hereditária (HH) se caracteriza como uma desordem herdada, autossômica recessiva causada por mutações em genes envolvidos na regulação da homeostase do ferro. Essas alterações genéticas podem levar a uma absorção de ferro excessiva, resultando no acúmulo deste em órgãos e tecidos. Clinicamente pode se manifestar, dentre outras coisas, com cardiomiopatia, diabetes, hiperpigmentação da pele, hipogonadismo, artrite e fibrose hepática.

Os estoques de ferro no organismo são regulados basicamente através da absorção intestinal, mais especificamente, na segunda porção do duodeno. Não há um processo fisiológico para excreção do excesso de ferro, a não ser através de perda sanguínea, pela menstruação ou descamação da mucosa intestinal ou células epidérmicas.

A maior parte dos casos de HH ocorre na população branca europeia e é causada pela mutação em homozigose C282Y do gene HFE. Esta alteração é tida como Hemocromatose clássica ou hemocromatose HFE. Sobrecarga de ferro significativa ocorre em menos de 20% dos pacientes que apresentam tal mutação, e em geral leva cerca de 5 décadas para acontecer.

### I. ASSISTENCIAL

#### 1. CAUSAS GENÉTICAS E NÃO GENÉTICAS PARA O ACUMULO DE FERRO

##### 1. Tipo 1 causada por mutações no gene HFE.

> 1a (homozigose C282Y, genótipo mais comum e claramente patogênico)

>1b (heterozigose composta pelas mutações C282Y/H63D, que podem levar ao aumento nos índices de saturação na transferrina e ferritina sérica, contudo raramente levam a sobrecarga de ferro clinicamente significativa, mesmo para a forma homozigótica do H63D e heterozigótica para H63D mas deve ser analisado caso a caso.

> tipo 1c (mutação no S65C, que também pode levar a um aumento dos níveis de ferro, mas é considerado um polimorfismo genético sem significado clínico)

##### 2. Outros genes envolvidos

São causadas por mutações em outros genes envolvidos na homeostase do ferro (a saber, HJV, HAMP, TFR2, SLC40A1). Estas mutações geralmente levam a uma sobrecarga de ferro mais severa, e de início mais precoce (<30 anos), mas são significativamente menos prevalentes que as mutações no gene HFE.

##### 3. Causas não genéticas

> anemias (principalmente hemolíticas), administração de ferro parenteral, doenças hepáticas (esteatose, consumo excessivo de álcool, hepatites), estados inflamatórios crônicos e neoplasias.

Na prática, não se recomenda o screening para HH na população em geral. Sugere-se contudo o screening de parentes de primeiro grau de pessoas recém-diagnosticadas com HH do tipo 1.

Também não se recomenda no geral, pesquisar mutações não relacionadas ao gene HFE, pois as demais alterações genéticas são extremamente raras (exceto em casos atípicos de sobrecarga de ferro, em pacientes jovens, com envolvimento endócrino ou cardíaco)

##### Quando realizar biopsia hepática?

Não é necessária para o diagnóstico de HH.

Método invasivo não isento de complicações, está reservada para casos em que seja necessário o estadiamento do grau de fibrose e/ou cirrose

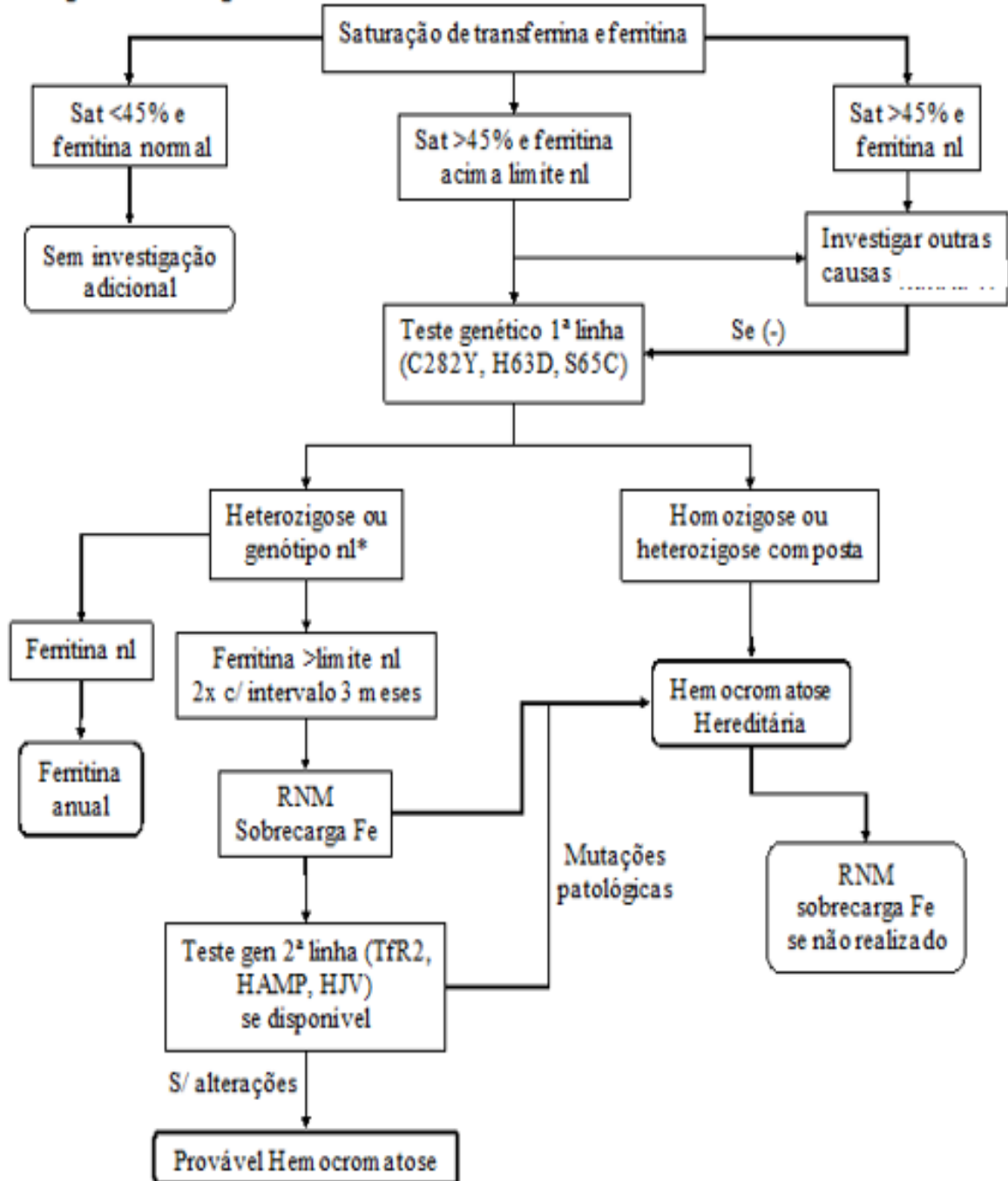
##### Quando realizar a ressonância magnética de abdome superior?

Sempre que disponível por ser uma forma não-invasiva para avaliar a concentração de ferro no fígado e/ou coração

## Quando investigar o paciente com hiperferritinemia

A etapa diagnóstica inicial mais utilizada atualmente é a determinação do nível sérico de ferritina e saturação de transferrina, marcadores indiretos dos estoques de ferro. O fluxograma abaixo estabelece a conduta diagnóstica sugerida no HIAE:

### Fluxograma de diagnóstico de HH



nl=normal; RNM=ressonância magnética T2\*; TfR2=gene do receptor 2 da transferrina; HAMP=gene do peptídeo antimicrobiano hepcidina; HJV=gen da hemoujuvelina; \*Heterozigose: C282Y/wt; H63D/wt; S65C/wt; nl: wt/wt:

## 2. TRATAMENTO

### 1. Sangria terapêutica.

O tratamento padrão continua sendo a remoção de ferro através da sangria. O esquema de tratamento compreende uma fase de indução, com objetivo de reduzir rapidamente os estoques de ferro no organismo, seguida pela fase de manutenção, na qual a finalidade é manter a depleção atingida.

**Indução:** A sangria é feita semanalmente, com remoção de 500 mL de sangue total. O nível de hemoglobina deve ser verificado antes de cada procedimento. Ferritina sérica deve ser verificada mensalmente ou a cada 06 sangrias até atingir o limite normal e, após isso, a cada dois meses até alcançar valores <50 ng/L. Sangria semanal deve ser mantida até se atingir este alvo, desde que hemoglobina esteja acima 11 g/dL. Ao término da fase de indução, recomenda-se determinar perfil de ferro 06 e 12 meses após a última sangria.

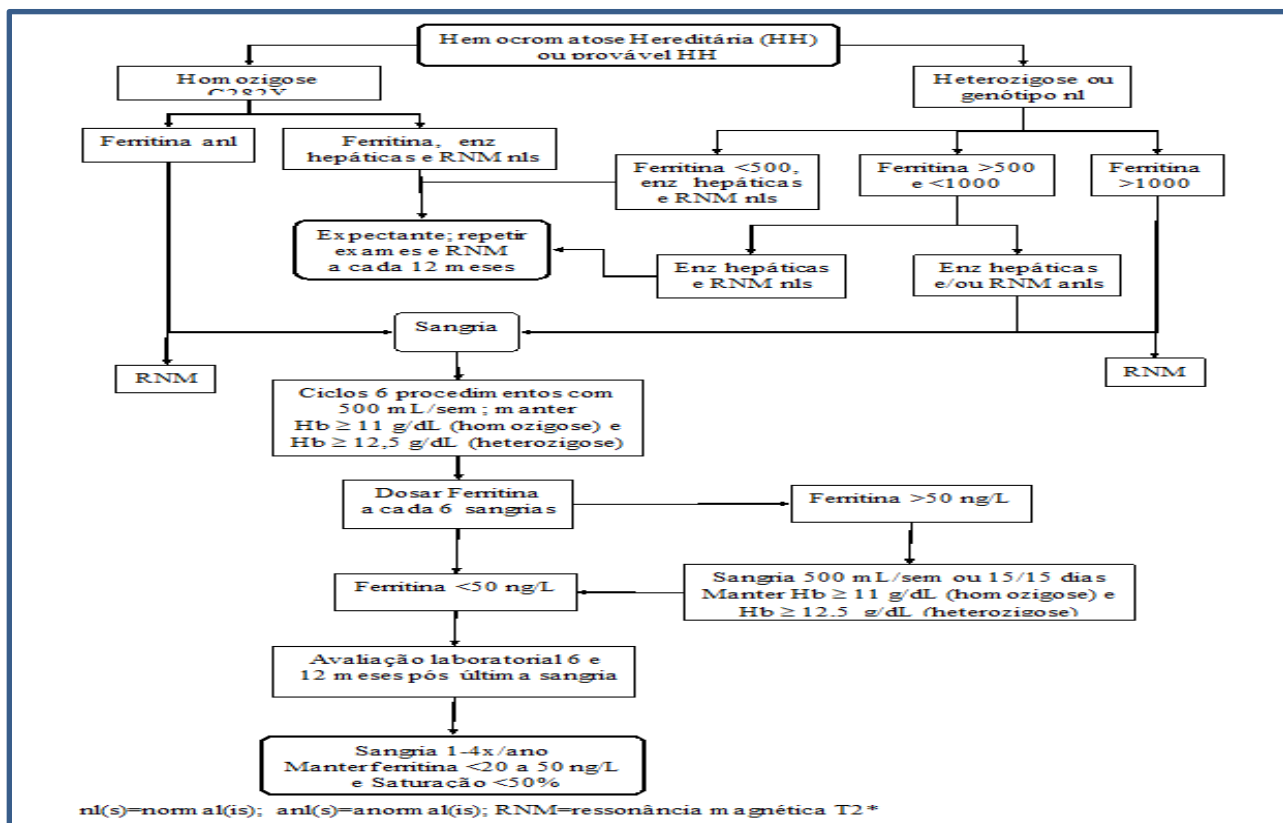
**Manutenção:** A frequência das sangrias deve ser estabelecida para manter o nível sérico de ferritina <50 ng/L, o que geralmente requer um procedimento a cada 2 a 4 meses. Recomenda-se controle da ferritina sérica a cada 02 sangrias e perfil completo de ferro a cada 06 meses.

De uma forma geral, a prática consensual é iniciar programa de sangria nos pacientes com HH sintomáticos, nos portadores assintomáticos da mutação C282Y em homozigose com evidência de sobrecarga de ferro e nos pacientes com níveis potencialmente tóxicos de ferro hepático. Já na população de portadores das mutações genéticas em heterozigose e assintomáticos, o papel da instituição precoce do tratamento com sangria ainda não está claramente definido. A possibilidade de diagnóstico não invasivo de sobrecarga de ferro através da ressonância magnética T2\* nestes casos pode ser fundamental para definir a conduta terapêutica.

Algumas orientações gerais ao portador de HH são recomendadas tais como:

- Evitar ingestão de suplementos contendo Ferro;
- Evitar ingestão de complexos polivitamínicos ricos em vitamina C;
- Evitar consumo vitamina C. Se imprescindível, máximo de 500 mg/dia;
- Evitar ingestão de frutos do mar crus ricos em bactérias facultativas;
- Manter dieta balanceada sem excesso de carne vermelha; desejável mas não obrigatório
- Minimizar consumo de álcool.

A proposta de tratamento e acompanhamento dos pacientes com HH está descrita no fluxograma de conduta e seguimento de HH.



## 2. Quelantes de ferro(deferoxamina, deferiprone e deferasirox)

- Reservado para pacientes que são intolerantes a flebotomia, à exemplo daqueles com anemias graves e insuficiência cardíaca congestiva

### Prognostico

Finalmente, sabe-se que o principal determinante de prognóstico em pacientes com HH é a presença de cirrose no momento do diagnóstico. Em casos de cirrose descompensada ou mesmo hepatocarcinoma, parece haver um benefício no transplante hepático, mas ainda faltam estudos que orientem essa conduta. O mais importante contudo é ter em mente que o diagnóstico precoce, mudanças no estilo de vida e hábitos do paciente e seu correto tratamento quando indicado, podem reverter os depósitos de ferro e também prevenir a progressão da maiorias das patologias associadas à doença.

## II. GLOSSÁRIO

**NL:** Normal

**ANL:** Anormal

**RNM:** Ressonância Magnética

## III. Referências

- [1] Adams PC & Barton JC. Haemochromatosis. Lancet, 2007; 370,1855-60.
- [2] Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, Cook JD, Kowdley KV, and Hemochromatosis Management Working Group. Ann Intern Med, 1998; 129:932-9.
- [3] Beutler E. Iron Storage Disease: Facts, Fiction and Progress. Blood Cel Mol Dis, 2007; 39:140-7.
- [4] Brissot P, Troadec MB, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Jouanolle AM, Deugnier Y, Loréal O. Current Approach to Hemochromatosis. Blood Rev, 2008; 22:195-210.
- [5] Fowler C. Hereditary Hemochromatosis: Pathophysiology, Diagnosis and Management. Crit Care Nurs Clin N Am, 2008; 20:191-201.
- [6] Pietrangelo, A. Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease. New Eng J Med, 2004; 350:2383-97.
- Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, Snow V, Weiss K, Owens DK, for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Ann Intern Med, 2005; 143:517-21.
- [7] Swinkels DW, Janssen MCH, Bergmans J, Marx JJM. Hereditary Hemochromatosis: Genetic Complexity and New Diagnostic Approaches. Clin Chem, 2006; 52:950-68.
- [8] Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis. Hepatology, 2001; 33:1321-8.
- [9] Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. Revisiting Hereditary Hemochromatosis. Am J Med, 2006; 119:391-9.
- [10] Wood JC. Magnetic Resonance Imaging Measurement of Iron Overload. Cur Opin Hematol, 2007; 14:183-90.

<b>Código Documento:</b> CPTW388.1	<b>Elaborador:</b> Joyce Esteves, Araci Sakashita Nelson Hamerschlak Danielle Ovigli	<b>Revisor:</b> Mauro Dirlando João Gabriel Pagliuso	<b>Aprovador:</b> Giancarlo Colombo	<b>Data de Elaboração:</b> 15/04//2024	<b>Data de Aprovação:</b> 30/04/2024
---------------------------------------	---	--	---	---	---