

## Capítulo 6

# HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANA LUIZA GOMES CASTELO<sup>1</sup>

ANTONIA VANESSA DE VASCONCELOS MARTINS FROTA<sup>1</sup>

CATARINA CAVALCANTI STUDART DA FONSECA<sup>1</sup>

ENZO ROCHA GARCEZ MACEDO<sup>1</sup>

GERARDO VALE DE ALBUQUERQUE<sup>1</sup>

ISABELA PORTO PINHEIRO MARQUES<sup>1</sup>

ISABELA PERINI TEIXEIRA<sup>1</sup>

LORENA PASSOS QUEIROGA<sup>1</sup>

LUAN NOGUEIRA DUARTE<sup>1</sup>

LUIZA NUNES PAMPLONA<sup>1</sup>

MYLENA FERREIRA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>

VITÓRIA FONTENELLE DANTAS<sup>1</sup>

ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO<sup>2</sup>

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANJEIRO<sup>2</sup>

MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE<sup>2</sup>

1. *Discente – Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS.*

2. *Docente – Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS.*

**Palavras Chave** Hemocromatose; Hereditariedade; Genética Médica.

## INTRODUÇÃO

Entre diversas patologias, temos as doenças por acúmulos de minerais em tecidos, que podem, com o tempo, originar devastações irreversíveis a estes, arriscando-se, no futuro, a condições mais graves. Como exemplo, temos a hemocromatose, uma doença de caráter genético, com predominância na comunidade de pele branca, com origem europeia, caracterizada pela deposição anormal do mineral ferro em diferentes órgãos ou tecidos, podendo, assim, evoluir com diversas lesões, tais como, lesões cardiogênicas ou danos hepáticos, tendo ainda uma abundância maior no acúmulo de ferro no fígado, causando, assim, um problema em sua funcionalidade. (CAIRES *et al*, 2022)

A hemocromatose pode se destacar de duas formas, podendo ser primária ou hereditária (HH) e secundária ou adquirida (HA). (CAIRES *et al*, 2022)

Em relação à hemocromatose hereditária, pode acontecer por inúmeras mutações nos genes, contudo a causa mais comum acontece devido a modificação do gene HFE, sendo mais específico o defeito genético homozigótico para C282Y, localizada no cromossomo 6, na qual temos um trabalho desorganizado na absorção do ferro, na parte mucosa do intestino delgado, agindo, assim, alterando a regulação do ferro, ou por um anormalidade na função do hormônio hepcidina ao se ligar a ferroportina, visto que a hepcidina age regulando os níveis plasmáticos de ferro, sendo, assim, ligando-se e degradando a ferroportina, uma proteína classificada como transmembranar que fica responsável pela ligação do ferro entre as células. (BACON *et al*, 2021)

Além disso, destaca-se, também, o defeito genético do tipo missense H63D, na qual acontece um defeito heterozigoto para C282Y/H63D, com a troca do aminoácido his-

tidina por aspartato. Ademais, outra mutação associada ao gene HFE, na qual apresenta a substituição da serina para cisteína, se apresenta como defeito genético para S65C/C282Y. (CAIRES *et al*, 2022)

Além de mutações genéticas relacionadas ao gene HFE, a hemocromatose pode ser causada por outros genes, chamados, assim, de hemocromatose não HFE. Como exemplos, citamos o HAMP (relacionado a hepcidina), TFR2 (relacionado a proteína do receptor de transferrina), FPN1 (relacionado a ferroportina) e HJV (relacionado a hemojuvelina). (CAIRES *et al*, 2022)

Ademais, a hemocromatose secundária pode ocorrer devido a alta ingestão de ferro na alimentação ou a partir de transfusões sanguíneas frequentes. (BACON *et al*, 2021)

Destaca-se a importância do ferro, fazendo parte da hemoglobina, no contexto de transportar oxigênio. Em situações homeostáticas, temos uma quantidade de 3 a 5 gramas de ferro no organismo, já na hemocromatose, por conta de um aumento na absorção intestinal e de uma falha na degradação do íon, os níveis de ferro plasmáticos estarão aumentados e acabam depositando-se em células parenquimatosas, ocasionando uma agravamento tecidual e logo manifestações clínicas graves. (BACON *et al*, 2021)

Com relação a manifestações de sintomas, vai depender do grau de sobrecarga de ferro, visto que nas primeiras fases da patologia, não se demonstra nenhum sinal ou sintoma. Porém, com o aumento gradual do ferro no organismo, temos o aparecimento de sintomas, com o paciente demonstrando fadiga, perda de peso e dor abdominal. Ademais, com a sobrecarga excessiva de ferro em órgãos e tecidos, resulta no acometimento de órgãos nobres, como, coração, fígado e pâncreas, levando a alterações mais graves. (BACON *et al*, 2021)

O diagnóstico da patologia por acúmulo de ferro compreende-se, predominantemente, no diagnóstico precoce para que ocorra um melhor prognóstico. Dessa forma, é de grande importância o reconhecimento por teste de mutação para o distúrbio genético no gene HFE, mais comum na forma de C282Y e HC3D, juntamente com a dosagem da ferritina sérica. (BACON *et al*, 2021)

Como forma de tratamento, firma-se o objetivo de minimizar e impedir as disfunções causadas pelo acúmulo de ferro. Assim, firma-se a necessidade da eliminação do ferro excedente no organismo. Desta forma, a introdução de umas medidas dietéticas como evitar a ingestão de alimentos ricos em ferro, tais como, leite, leguminosas e carnes vermelhas. Outrossim, é essencial evitar a ingestão de bebidas alcoólicas, por conter um efeito promotor da entrada de ferro e potencializar danos hepáticos. (ADAMS *et al*, 2018)

Diante desse cenário, temos o trabalho mecânico de remoção do ferro sendo executado por meio da flebotomia, método prático que age retirando uma quantidade de sangue para que ocorra um alívio de sintomas. Por fim, utiliza-se medicamentos como quelantes de ferro, caso o paciente não tolere a flebotomia. (ADAMS *et al*, 2018)

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de outubro a novembro de 2023, através de pesquisas nas bases de dados: PubMed, NIH, SciELO. Dessa forma, foram utilizados os descritores: Hemocromatose, Ferritina e Sobrecarga de Ferro. Desta busca foram encontrados 29 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português e Inglês; publicados no período de 2005 a 2023 e que abordaram as temá-

ticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, corte transversal, ensaio clínico e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordava diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão

Após os critérios de seleção restaram 17 referências, que foram submetidas à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram colocados em tabelas, e logo após de forma descritiva em texto, abordando-se as temáticas de: epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da hemocromatose.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia da Hemocromatose Hereditária

A hemocromatose hereditária é a desordem autossômica recessiva mais comum em brancos, com prevalência de 1 em 300 a 500 indivíduos, sendo também a doença genética mais comum na América do Norte. (PORTER JL *et al*, 2023; PC ADAMS *et al*, 2015)

Sobre a prevalência, os pacientes normalmente são descendentes de europeus, tendo Europa, Austrália e outros países ocidentais taxas parecidas de casos desse distúrbio. Além disso, há fortes ligações com pessoas de origem celta, vale destacar que essa população abrangia o norte de Portugal até a Turquia. Essa doença não afeta de forma significativa afrodescendentes, à vista disso, a população branca tem risco 6 vezes maior para a hemocromatose que a população negra. (PORTER JL *et al*, 2023; PC ADAMS *et al*, 2015)

É preciso pontuar que, homens são de 2 a 3 vezes mais afetados que mulheres e a estimativa dessa razão é de 1,8 :1 a 3:1. Também é destacável que mulheres com hemocromatose por apresentarem excreção de ferro natural-

mente maior que os homens por conta da menstruação, as chances de os sintomas serem tardios são aumentados drasticamente. Foi visto que, homens normalmente são acometidos na quinta década de vida, já as mulheres apresentam-se na sexta, mas se levarmos em consideração a hemocromatose tipo 2 (juvenil) essa estimativa muda para a primeira até a terceira década. (PORTER JL *et al*, 2023)

Essa patologia é uma condição genética que possui 4 tipos de mecanismos diferentes para sua proliferação, sendo a tipo 1 mais comum delas, nesse caso ocorre mutações no gene HFE que resulta em um aumento de absorção de ferro. O tipo 2 se subdivide em 2a e 2b, cada uma associada a mutações específicas nos genes hemojuvelina e hepcidina, respectivamente, essas alterações impactam diretamente na regulação do ferro e contribuem para o desequilíbrio observado na doença em questão.

Na tipo 3, ocorrem mudanças no gene do receptor de transferrina tipo 2, essa proteína desempenha um papel crucial, ligando-se ao ferro e facilitando seu transporte pela corrente sanguínea, quando afetada por mutações a função de transporte é comprometida. Já na variante tipo 4, as modificações genéticas estão associadas ao gene da ferroportina que tem como principal função exportar ferro de dentro das células para o sangue (PORTER JL *et al*, 2023).

### **Fisiopatologia da Hemocromatose Hereditária**

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética autossômica recessiva que engloba vários distúrbios hereditários da homeostase do ferro resultando em um aumento inadequado da absorção gastrointestinal de ferro, levando à sobrecarga deste mineral no tecido e possível doença do órgão final. (FLEMING *et al*, 2005) Ademais, o termo HH é restrito às causas consideradas primárias, ou

seja, devido a mutações em genes que participam da homeostase do ferro, mesmo que muitas das causas secundárias da hemocromatose sejam devidas a defeitos genéticos. (FOWLER *et al*, 2008)

Por conseguinte, uma série de distúrbios genéticos pode resultar no acúmulo de excesso de ferro no corpo. A forma mais comum desse distúrbio é a HH relacionada a proteína reguladora homeostática do ferro (HFE), quase sempre causada pela homozigose para a mutação C282Y que levará à ruptura de uma ligação de dissulfeto intramolecular necessária para a interação da proteína HFE mutante com  $\beta 2$  M, tornando-a anormalmente processada, levando à degradação acelerada e à redução da expressão da superfície celular. A homeostase do ferro depende de uma ligação estreita entre as necessidades de ferro no corpo e a absorção intestinal de ferro. (FOWLER *et al*, 2008)

Uma grande melhoria no conhecimento do metabolismo do ferro permite entender como ele se organiza fisiologicamente. Sob esse viés, quase toda a absorção de ferro ocorre no duodeno, dessa forma o ferro dietético é retirado através de transportadores na membrana apical dos enterócitos, uma vez dentro dos enterócitos, o ferro pode se ligar à proteína ferritina, onde é armazenado temporariamente. Para facilitar o transporte de ferro, ele também está ligado a uma proteína transportadora chamada transferrina que o transporta na corrente sanguínea até atingir vários tecidos, incluindo o fígado o qual possui hepatócitos que detém em sua membrana receptores de transferrina para facilitar a absorção de ferro, uma vez dentro dos hepatócitos, o ferro pode ser armazenado em ferritina ou utilizado para vários processos celulares. Ademais, indivíduos com mutações no gene HFE, têm uma interação prejudicada entre a proteína HFE mutante e o receptor de transferrina, levando à

diminuição da expressão da hepcidina, um hormônio produzido pelo fígado que regula a absorção de ferro. Logo, a diminuição de hepcidina no organismo não permite limitar a absorção de ferro adequadamente, resultando em um excesso deste mineral no trato gastrointestinal, isto causa aumento da concentração plasmática de ferro que se acumula nos tecidos do corpo. O fígado é particularmente afetado, pois desempenha um papel central no metabolismo do ferro e quando não tratados resultam em danos teciduais que precipitam complicações graves, incluindo: cirrose hepática e câncer hepatocelular. Ademais, à medida que a sobrecarga de ferro progride, os hepatócitos ficam sobrecarregados e não podem mais armazenar o excesso de ferro adequadamente. Consequentemente, o ferro começa a se depositar em outros órgãos, incluindo o coração. A principal manifestação cardiovascular da hemocromatose é a cardiomiopatia dilatada (DCM), caracterizada pelo aumento e função de bombeamento enfraquecida do coração. A deposição excessiva de ferro no miocárdio desencadeia estresse oxidativo, devido a capacidade de ser tóxico por liberar radicais livres de oxigênio, e inflamação, causando danos celulares e fibrose, que acabam prejudicando a contratilidade cardíaca, tendo a insuficiência cardíaca como uma consequência grave da cardiomiopatia relacionada à hemocromatose. Os sintomas incluem fadiga, intolerância ao exercício, retenção de líquidos e dispneia e a detecção precoce e o manejo adequado são essenciais para prevenir a progressão da doença e melhorar os resultados (AHMED *et al*, 2023).

### **Manifestações Clínicas**

Em uma conferência de consenso da Associação Europeia para o Estudo de Doenças Hepáticas em 2000, foram definidos estágios da hemocromatose hereditária após a compreensão de que apenas cerca de 70% dos C282Y homozigotos vão desenvolver uma apresentação fenotípica da doença e menos de 10% vão evoluir com severa deposição de ferro. No total, são 3 estágios e estão definidos a seguir:

-Estágio 1 corresponde a pacientes com a alteração genética, porém sem demais alterações;

-Estágio 2 corresponde a pacientes com a alteração genética e manifestações fenotípicas da presença de ferro em excesso;

-Estágio 3 corresponde a pacientes com a alteração genética que possuem um quadro de dano a tecidos e órgãos decorrente da sobrecarga e deposição de ferro. (BACON *et al*, 2011)

Há uma relativa dificuldade diagnóstica da HH devido a alta prevalência de pacientes assintomáticos, além da presença de sinais e sintomas inespecíficos em estágios mais iniciais da doença, como fadiga e artralgia. Já em estágios bastante avançados, pode-se encontrar a tríade diabetes mellitus, hiperpigmentação da pele e cirrose hepática. Além disso, é importante ressaltar que essa condição genética pode acometer diferentes órgãos e sistemas como coração, fígado, pele, articulações e sistema endócrino. Sendo assim, é importante ficar atento às diferentes possíveis manifestações clínicas da hemocromatose. Ressalta-se ainda a necessidade de investigar pacientes, mesmo assintomáticos, diante de história familiar positiva para HH (BACON *et al*, 2011; KOWDLEY *et al*, 2019).

**Tabela 6.1** - Sinais e sintomas da hemocromatose hereditária

- Fadiga
- Letargia
- Perda de peso
- Dor abdominal
- Artralgia
- Amenorreia
- Diminuição da libido
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Cirrose hepática
- Insuficiência cardíaca
- Diabetes
- Hiperpigmentação da pele

Por fim, no que tange aos resultados laboratoriais, deve-se suspeitar de hemocromatose em pacientes com exames da cinética do ferro alterados, sobretudo o índice de saturação da transferrina (IST) e a ferritina sérica (FS). (SALGIA *et al*, 2015)

### Diagnóstico

Na hemocromatose hereditária, é comum que primeiro ocorra alterações a nível bioquímico e, à medida que a doença progride, os sintomas surjam. Sendo assim, diante de um paciente assintomático, mas com resultados laboratoriais anormais, é importante investigar a possibilidade de HH. No entanto, também deve-se levar em consideração os possíveis diagnósticos diferenciais que envolvem sobrecarga de ferro no organismo. (KANE *et al*, 2021)

Em pacientes com enzimas hepáticas cronicamente elevadas, deve-se avaliar a ferritina sérica e o índice de saturação da transferrina, dado que são marcadores séricos importantes para o reconhecimento da condição genética. Uma FS maior que 200µg/L para mulheres e maior que 300µg/L para homens eleva suspeitas para hemocromatose hereditária. Já uma IST superior a 45% é considerada também anormal. (SALGIA *et al*, 2015)

Em indivíduos homozigotos para C282Y, uma ferritina sérica superior a 1.000µg/L asso-

ciada a uma diminuição da contagem de plaquetas e um aumento de enzimas hepáticas pode ser um indicador de cirrose em mais de 80% dos doentes. Além disso, um índice de saturação da transferrina superior a 45% já pode identificar cerca de 98% dos indivíduos com essa mesma condição genética. (KOWDLEY *et al*, 2019)

Caso haja ao menos uma das alterações laboratoriais citadas ou um histórico de HH na família, deve-se realizar uma análise de mutação genética no gene HFE. Em caso de resultado positivo para homozigose do C282Y e evidência de sobrecarga de ferro, já é possível determinar o diagnóstico de hemocromatose hereditária. Ressalta-se que, apesar de menos comum, a literatura descreve ocorrência de casos clinicamente significativos de sobrecarga de ferro envolvendo heterozigose dos C282Y/H63D e homozigose do H63D. (SALGIA *et al*, 2015)

### Tratamento

O tratamento da Hemocromatose consiste na remoção de ferro do organismo e deve ser realizado de forma individual considerando os níveis de ferritina de acordo com a idade, o sexo e as comorbidades de cada paciente. O procedimento padrão mais indicado é a sangria, também conhecida como flebotomia terapêutica, realizada em serviços de Hemoterapia. (FAILACE, *et al*, 2015)

Inicialmente, cada sangria de 450 – 500 ml, realizada semanalmente ou a cada duas semanas, remove cerca de 200 a 250 mg de ferro do organismo e tem como objetivo manter os níveis de ferritina sérica em torno de 50 µg/L (sem anemia). (ADAMS, *et al*, 2018)

Na fase de manutenção do tratamento, a flebotomia passa a ser realizada no intervalo de 1 a 4 meses, a depender do nível de ferro do paciente e o acompanhamento continua sendo rea-

lizado por toda a vida. Cabe ressaltar que durante esse processo é importante avaliar os níveis de hemoglobina, os quais normalmente são avaliados antes da sangria e não devem ser inferiores a 11 g/dL. (ADAMS *et al*, 2018)

No entanto, em casos de inviabilidade desse procedimento, pessoas anêmicas, resistentes à sangria ou com grande dificuldade de acesso venoso, por exemplo, o tratamento pode ser realizado com drogas quelantes de ferro. (FAILACE, *et al*, 2015)

Esses medicamentos, como a deferoxamina (DFO), contém substâncias ativas capazes de se ligar ao ferro, produzindo assim um composto que pode ser excretado do organismo por meio da urina e/ou das fezes. É geralmente administrada por infusão subcutânea contínua usando uma bomba de infusão operada por bateria na dose de 40 mg/kg/dia, com a periodicidade de administração de 8 a 12 horas, uma vez por dia (à noite), por 5 a 7 dias por semana. (BACON, *et al*, 2011)

Entretanto, a aplicação da terapia com deferoxamina é limitada pelo alto custo, pela necessidade de uma via parenteral de terapia e pela neurotoxicidade. (BACON, *et al*, 2011)

Outra droga quelante de ferro é o deferisirox, administrado por via oral. Sua eficácia é proporcional à dose administrada e possui meia vida plasmática prolongada, comparada a de outros quelantes, sendo eficaz até 24h, mesmo em concentrações baixas. (CANÇADO RD, *et al*, 2010)

A Deferiprona também é um quelante sintético disponível para o tratamento. É administrada oralmente e absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal. Possui dose diária média de 75 mg/kg/dia e por apresentar meia vida plasmática curta, a periodicidade de administração é de três vezes ao dia. (CANÇADO RD, *et al*, 2010)

Além disso, é fundamental seguir uma dieta reduzida em alimentos fortificados com ferro, como frutos do mar e cereais matinais. A suplementação de ferro e vitamina C e o alto consumo de álcool também devem ser evitados. (BACON, *et al*, 2011)

Por fim, alguns estudos ainda têm avaliado o potencial das terapias a base de hepcidina como tratamento adjuvante da flebotomia. (ADAMS *et al*, 2018)

## CONCLUSÃO

O ferro é um mineral de extrema importância para manter o equilíbrio das nossas células. Assim como a deficiência desse composto é prejudicial ao organismo, o seu excesso também é nocivo. A Hemocromatose é um distúrbio genético caracterizado pelo acúmulo de ferro nos tecidos e que se apresenta em duas formas: primária (hemocromatose hereditária) e secundária. Esse excesso de ferro pode acumular-se em diferentes tecidos do corpo, como coração, fígado e pâncreas, e causar lesões graves como diabetes mellitus, hiperpigmentação da pele e cirrose hepática. Para tanto, este estudo indica que reconhecimento e o diagnóstico precoce da hemocromatose são importantes pois previnem o aparecimento de complicações graves e podem até reverter ou impedir a progressão da doença. Quanto ao tratamento, se for iniciado previamente ao desenvolvimento de cirrose hepática, os pacientes acometidos podem atingir taxas de sobrevivência semelhantes aos indivíduos saudáveis. Por fim, fica evidente a importância de conhecer mais a fundo essa doença e de ter conhecimento sobre suas causas e complicações, as quais suscitam um maior foco de políticas de saúde relacionadas à sua prevenção e ao seu diagnóstico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, P. *et al.* Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatology international*, v. 12, n. 2, p. 83–86, 2018.

AHMED, S. *et al.* Cardiovascular manifestations of hemochromatosis: A review of pathophysiology, mechanisms, and treatment options. *Cardiology in review*, 2023.

BACON, B. R. *et al.* Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), v. 54, n. 1, p. 328–343, 2011.

CAIRES, D. A. *et al.* Diagnóstico de hemocromatose hereditária em homem adulto: revisão de literatura e relato de caso / Diagnosis of hereditary hemochromatosis in adult men: literature review and case report. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 3, p. 9740–9751, 18 maio 2022.

CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 32, p. 469–475, 2010.

FAILACE, R. (*et al.*). *Hemograma: manual de interpretação* / - 6. Ed.- Porto Alegre: Artmed; 2015.

FLEMING, R. E. *et al.* Pathophysiology of hereditary hemochromatosis. *Seminars in liver disease*, v. 25, n. 4, p. 411–419, 2005.

FOWLER, C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Critical care nursing clinics of North America*, v. 20, n. 2, p. 191–201, vi, 2008.

KANE, Shawn F. *et al.* Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*, v. 105, n. 3, p. 263-270, 2021.

KOWDLEY, Kris V. MD *et al.* ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *The American Journal of Gastroenterology*, v.114, n. 8, p. 1202-1218, 2019.

PORTER JL, RAWLA P. Hemocromatose. [Atualizado em 2023 mar 31]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

SALGIA, Reena J., BROWN, Kimberly. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis. *Clinics in Liver Disease*, v. 19, n. 1, p. 187-198, 2015.