



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Diretrizes Assistenciais

Protocolo de Diagnóstico e Conduta na Hemocromatose Hereditária

Versão eletrônica atualizada em
Fevereiro 2012

Introdução

Hemocromatose Hereditária (HH) é a alteração genética mais comum na população caucasiana, com prevalência estimada de 1 caso para cada 200-250 pessoas nesta população.

A HH ocorre devido a um erro inato no metabolismo, causado por uma mutação do gene HFE, localizado no braço curto do cromossoma 6. O resultado desta mutação é aumento da absorção intestinal de ferro, com acúmulo progressivo deste metal no organismo. A distribuição anormal de ferro ao longo do tempo pode comprometer a função de vários órgãos e sistemas, tornando a HH uma doença genética sistêmica.

As mutações do HFE mais associadas à HH são C282Y e H63D. A doença é autossômica recessiva e cerca de 80 a 90% dos pacientes com diagnóstico de HH apresenta homozigose para a mutação C282Y. A presença desta e de outras mutações torna o indivíduo geneticamente predisposto a uma cadeia de eventos que pode culminar em dano tecidual de múltiplos órgãos. Entretanto, não é possível prever quando e qual a extensão da expressão fenotípica da sobrecarga de ferro. Indivíduos com a mesma alteração genética podem apresentar fenótipos clínicos bastante distintos.

A história natural da HH clássica consiste numa progressão lenta, gradual e bastante variável da sobrecarga de ferro. Fatores ambientais e hábitos de vida como idade, sexo, dieta (suplementos vitamínicos, vitamina C, sulfato ferroso), doações de sangue, presença de hepatopatia, obesidade e consumo de álcool contribuem significativamente para a expressão fenotípica da sobrecarga de ferro. As manifestações clínicas, quando ocorrem, surgem após os 40 anos de idade e o intervalo médio entre o início da sintomatologia e diagnóstico é de 5 a 8 anos. O sítio primário de deposição de ferro é o fígado, podendo ocorrer comprometimento também da pele, pâncreas, hipófise, articulações e miocárdio.

Manifestações clínicas

A maioria dos portadores de HH é assintomática. A apresentação clássica, constituída pela tríade diabetes mellitus, hiperpigmentação cutânea e hepatomegalia, está presente somente em cerca de 8% dos casos de HH. Os sinais e sintomas mais comuns na HH estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Manifestações clínicas comuns na HH

Fadiga, astenia
Artralgias, artropatias
Impotência
Dor Abdominal
Alterações pigmentação cutânea
Perda da libido
Amenorréia, menopausa precoce
Depressão
Hipotireoidismo
Mialgia
Insuficiência cardíaca congestiva
Diabetes mellitus
Hipogonadismo
Atrofia testicular
Perda de peso
Cirrose

O risco de desenvolver cirrose é cerca de 13 vezes maior no portador da HH do que na população geral. Além disso, o excesso de ferro depositado nos hepatócitos aumenta o estresse oxidativo e o risco de transformação maligna do tecido cirrótico.

O depósito de ferro no pâncreas leva a resistência a insulina e falência da célula beta em 80% dos indivíduos afetados. O portador de HH apresenta risco 7 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus quando comparado com a população geral.

A artropatia associada a HH é caracterizada pela condrocalcinose conseqüente à deposição de pirofosfato de cálcio e hemossiderina na sinóvia. As articulações metacarpofalangeanas são afetadas com maior freqüência e gravidade.

A deposição de ferro na hipófise altera a liberação de gonadotrofinas levando a perda da libido, disfunção erétil, impotência e atrofia testicular nos homens e amenorréia ou menopausa precoce nas mulheres.

O excesso de ferro no miocárdio resulta em miocardiopatia dilatada, com diminuição da fração de ejeção e que evolui para insuficiência cardíaca congestiva e arritmia. Estas últimas são as causas mais comuns de morte súbita em condições com sobrecarga de ferro.

Diagnóstico

A identificação do gene HFE e de outros genes envolvidos no metabolismo do ferro e o desenvolvimento de testes genéticos específicos revolucionaram o diagnóstico da HH. Ficou demonstrado também que a expressão fenotípica de uma determinada mutação pode ser bastante variável. Estes avanços ampliaram a definição clássica de HH (vide tabela 2), além de permitir o seu diagnóstico antes de ocorrer lesão orgânica irreversível.

Tabela 2 – Formas hereditárias de sobrecarga de ferro

HH associada ao HFE (tipo 1)	Homozigose C282Y
	Heterozigose composta C282Y/H63D
HH não associada ao HFE	Variante da hemojuvelina (tipo 2A)
	Variante da hepcidina (tipo 2B)
	Variante do receptor de transferrina (tipo 3)
	Variante da ferroportina (tipo 4)
Outras formas HH	Síndrome catarata congênita e hiperferritinemia familiar
	Sobrecarga neonatal de ferro
	Aceruloplasminemia
	Hipo ou atransferrinemia
	Deficiência de heme oxigenase
	Variante do Transportador de Metal Divalente 1 (DMT1)

A estratégia diagnóstica e a conduta atuais tem como objetivos fundamentais:

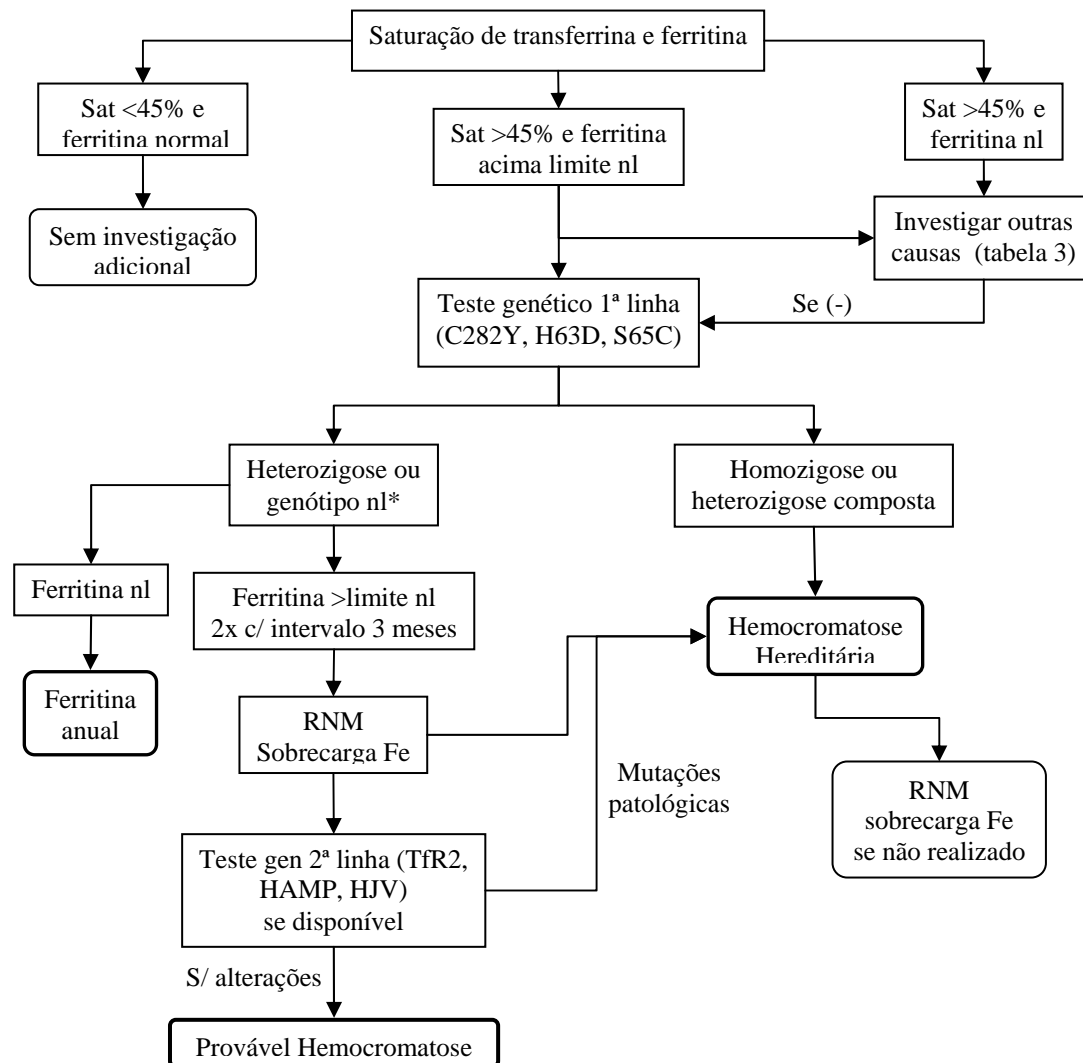
- Detecção precoce de portadores assintomáticos de HH para reduzir morbi/mortalidade;
- Diagnóstico de portadores sintomáticos de HH para minimizar progressão e complicações da doença;
- Estabelecer protocolo de tratamento adequado da HH, com remoção rápida, segura e efetiva do excesso de ferro;
- Monitoramento e tratamento de manutenção dos portadores de HH.

A investigação para HH é recomendada nas seguintes condições:

- Paciente sintomático
 - Manifestações doença hepática sem causa definida
 - Diabetes mellitus tipo II associada a hepatomegalia e/ou alteração enzimas hepáticas
 - Doença cardíaca atípica
 - Disfunção sexual precoce
 - Artropatia atípica
- População assintomática
 - Parentes de 1^o grau de portadores HH, principalmente se idade >20 anos
 - Alteração perfil Ferro em teste rotina
 - Alteração enzimas hepáticas e/ou hepatomegalia em exame rotina, sem etiologia

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 hemojuvelina; *Heterozigose: C282Y/wt; H63D/wt, S65C/wt; nl: wt/wt;

A investigação de outras causas de alteração no perfil de ferro, descritas na tabela 3, é mandatória.

Tabela 3 – Outras causas de sobrecarga de ferro

Sobrecarga secundária	Anemias com sobrecarga de ferro	Eritropoese ineficaz	Talassemia
			Anemia Sideroblástica
			Mielodisplasia
			Diseritropoieses congênitas
		Eritropoese aumentada	Anemias hemolíticas crônicas
		Sobrecarga parenteral	Múltiplas transfusões
Outras	Síndrome metabólica	Obesidade	
		Hipertensão	
		Resistência à insulina	
	Hepatopatia crônica	Hepatites virais	
		Alcoolismo	
		Esteatohepatite não alcoólica	
		Porfiria Cutânea Tarda	
	Sobrecarga Ferro África Sub-Saariana		

Além das causas citadas na tabela 3, é prudente verificar a dieta e hábitos que podem contribuir para alterar o resultado do perfil de ferro. Desta forma, dieta rica em suplementos contendo ferro e altas doses de vitamina C deve ser investigada. O perfil de ferro deve ser feito 24 horas após a suspensão do uso

de estrógenos e três meses após a interrupção do consumo excessivo de álcool.

Avaliação laboratorial e complementar recomendada na investigação e diagnóstico de sobrecarga de ferro está descrita na tabela 4.

Tabela 4 – Avaliação complementar na investigação de sobrecarga de ferro

Hemograma com reticulócitos
Glicemia
Enzimas hepáticas (AST, ALT, gama GT, FA)
Bilirrubinas totais e frações
Colesterol total e frações
Sorologia para hepatite B e C
Triglicérides
Alfa-feto-proteína
Eletroforese de hemoglobina
Testada antiglobulina direta (Coombs Direto)
Haptoglobina
DHL
Ácido úrico
VHS, proteína C reativa
Fator reumatóide
Eletrocardiograma
Ultrassom abdome
Rx mãos

Conduta

O tratamento padrão continua sendo a remoção de ferro através da sangria. Terapêutica iniciada antes do desenvolvimento de diabetes e/ou cirrose reduz significativamente a morbidade e mortalidade associadas à HH. Desta forma, é importante estabelecer o diagnóstico e tratamento precoce nos pacientes assintomáticos com risco de desenvolver sobrecarga de ferro com dano tecidual. 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 (volume máximo de 550 mL). Cada procedimento remove cerca de 200 a 250 mg de ferro. 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 <20 a 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.

Sinais e sintomas como astenia, fadiga, hiperpigmentação cutânea, dor abdominal, miocardiopatia, distúrbios de condução, alteração de enzimas hepáticas, hepatomegalia e complicações infecciosas geralmente melhoram com o tratamento. Por outro lado, artralgia, artropatias, cirrose,

hepatocarcinoma, diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipogonadismo e impotência não respondem à terapêutica.

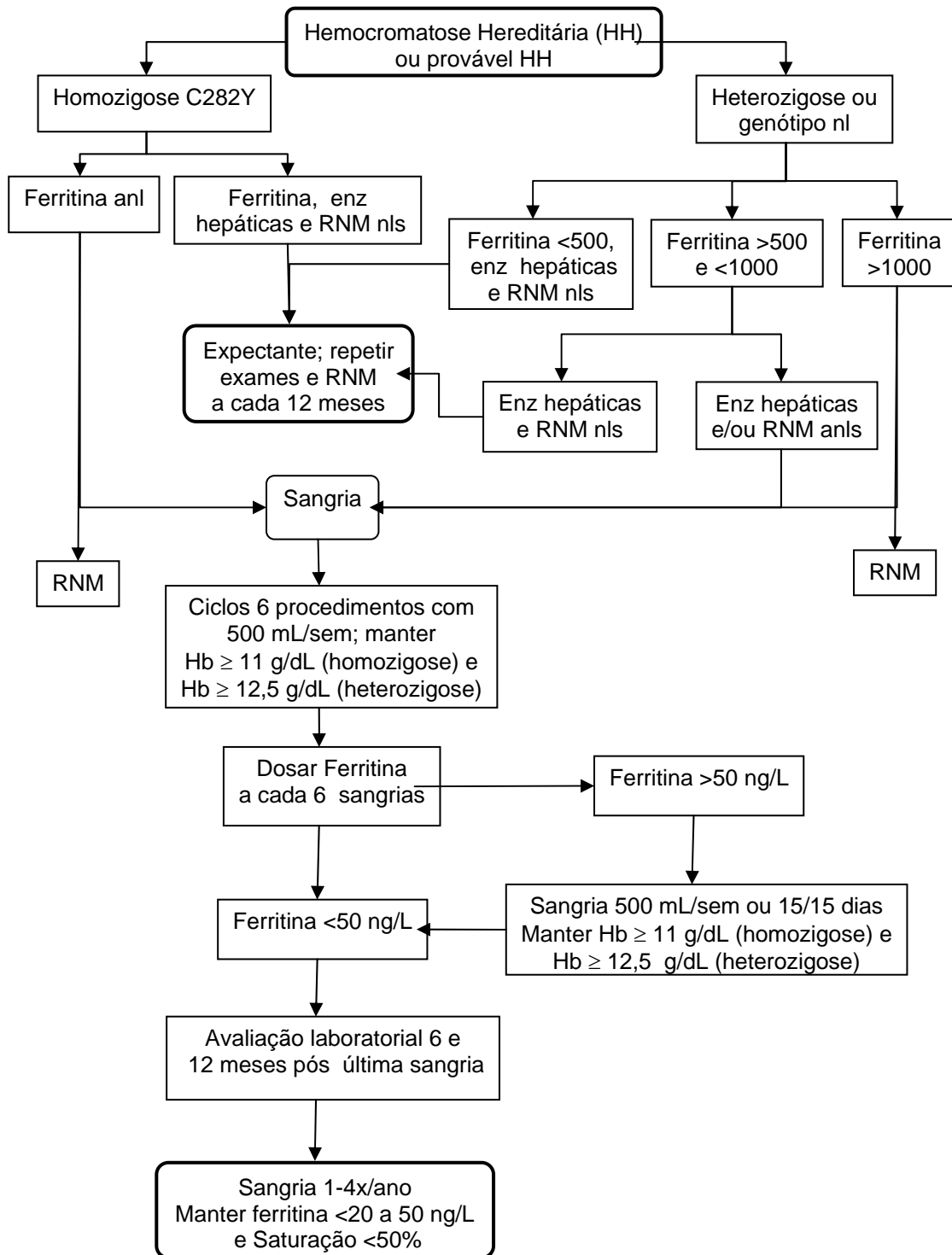
De uma forma geral, a prática consensual é iniciar programa de sangria nos pacientes com HH sintomáticos, nos portadores assintomáticos da mutação C282Y em homozigose com evidência de sobrecarga de ferro e nos pacientes com níveis potencialmente tóxicos de ferro hepático. Já na população de portadores 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;
- Minimizar consumo de álcool.

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

Fluxograma de Conduta e Seguimento na HH



nl(s)=normal(is); anl(s)=anormal(is); RNM=ressonância magnética T2*

As recomendações no monitoramento clínico-laboratorial do portador de HH são:

Perfil de ferro: Ferritina, saturação de transferrina 6 e 12 meses após fase de indução, a cada 02 sangrias na fase de manutenção e a cada 6 meses se fora de manutenção.

Trato gastro-intestinal: Avaliar em cada retorno sinais e sintomas de doença hepática.

- Dosar enzimas hepáticas, bilirrubinas e alfa-feto-proteínas a cada 6 meses;
- Ultrassom de abdome anual;
- Biópsia hepática – Indicada quando houver patologia associada ou para quantificar a fibrose hepática.

Sistema cardiovascular: Avaliar clinicamente a função cardíaca a cada retorno.

- Eletrocardiograma anual;
- Ecocardiograma se houve alteração eletrocardiográfica ou sintomatologia;
- Teste de esforço anual.

Sistema endócrino: Avaliar evidências de hipogonadismo, hipotireoidismo e diabetes a cada retorno.

- Glicemia a cada 6 meses;
- Testes função tireoidiana (T4 livre e TSH) a cada 6 meses;
- Homens: testosterona livre; mulheres: FSH/LH e estradiol a cada 6 meses;
- Densitometria óssea se houver hipogonadismo.

Sistema reumatológico: Avaliar sinais e sintomas de comprometimento articular a cada retorno (principalmente mãos). Solicitar testes complementares de acordo com sintomatologia.

Bibliografia

Adams PC & Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet*, 2007; 370,1855-60.

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.

Beutler E. Iron Storage Disease: Facts, Fiction and Progress. *Blood Cel Mol Dis*, 2007; 39:140-7.

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.

Fowler C. Hereditary Hemochromatosis: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Crit Care Nurs Clin N Am*, 2008; 20:191-201.

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.

Swinkels DW, Janssen MCH, Bergmans J, Marx JJM. Hereditary Hemochromatosis: Genetic Complexity and New Diagnostic Approaches. *Clin Chem*, 2006; 52:950-68.

Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis. *Hepatology*, 2001; 33:1321-8.

Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. Revisiting Hereditary Hemochromatosis. *Am J Med*, 2006; 119:391-9.

Wood JC. Magnetic Resonance Imaging Measurement of Iron Overload. *Cur Opin Hematol*, 2007; 14:183-90.