

Recomendações terapêuticas para a hemocromatose com o genótipo homozigoto *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

Hepatology International

Published online: 27 March 2018.

The Author(s) 2018. This article is published with open access at Springerlink.com.

<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

*Corresponding authors:

Pierre Brissot - pierre.brissot@univ-rennes1.fr

Paulo C J L Santos - paulo.caleb@unifesp.br

Resumo

Embora existam diretrizes disponíveis para hemocromatose hereditária, há no entanto uma elevada percentagem de recomendações que não é compartilhada entre as diferentes diretrizes. O nosso principal objetivo é fornecer um conjunto simples, breve e prático de recomendações objetivas sobre aspectos terapêuticos na hemocromatose com o genótipo homozigoto *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y), baseado em estudos científicos e diretrizes publicados, de forma razoavelmente compreensível aos pacientes e pessoas sem formação médica. Esta versão final foi aprovada na reunião da *Haemochromatosis International* em 12 de maio de 2017 em Los Angeles.

Introdução

Embora existam diretrizes disponíveis para hemocromatose hereditária (HH), uma elevada percentagem das suas recomendações não é compartilhada entre as diferentes diretrizes [1]. O nosso principal objetivo é fornecer um conjunto simples, breve e prático de recomendações objetivas sobre aspectos terapêuticos na hemocromatose com o genótipo homozigoto *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y), baseado em estudos científicos e diretrizes publicados, de forma razoavelmente compreensível aos pacientes e pessoas sem formação médica.

A versão final destas recomendações foi aprovada na reunião da

Haemochromatosis International em 12 de maio de 2017 em Los Angeles.

Quem tratar e quando começar

Pacientes com genótipo homozigoto *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) e com evidência bioquímica de sobrecarga de ferro, ou seja, aumento da ferritina sérica (>300 µg/L em homens e em mulheres na pós-menopausa e >200 µg/L em mulheres na pré-menopausa) e aumento da saturação de transferrina em jejum (≥45%) [2,3].

Considerações

- As decisões terapêuticas devem ser adequadas a cada paciente individualmente, tendo em

consideração o seu nível de ferritina (de acordo com o valor de referência local), idade, sexo e comorbilidades.

- Pacientes com outros genótipos devem ser encaminhados para obtenção de informações adicionais.
- Estudos recentes observaram um efeito benéfico do tratamento sustentado e precoce de pacientes HH com excesso de ferro, mesmo quando a sobrecarga de ferro é leve ou a ferritina sérica moderadamente elevada [4, 5].
- Valores elevados de ferritina sérica são muito frequentes e as causas mais comuns não estão associadas à HH, mas antes a inflamação (a ferritina é uma proteína de fase aguda), síndrome metabólica, alcoolismo e doença do fígado. Assim, investigar rigorosamente a causa dos valores elevados de ferritina sérica é fundamental. É essencial para o diagnóstico de HH demonstrar o aumento da saturação de transferrina plasmática uma vez que esta é a anomalia bioquímica mais precoce da doença.
- A Ressonância Magnética (RM), quando disponível, pode ser usada para quantificar a sobrecarga de ferro no fígado (ou em outros órgãos).

Tratamento

As flebotomias (ou sangrias terapêuticas) constituem o tratamento padrão em pacientes com HH. É usado há mais de 60 anos tendo

sido eficaz na redução da morbidade e mortalidade da HH [6].

A sobrecarga de ferro leva a lesão tecidual principalmente por produção de espécies reativas de oxigênio que danificam membranas e organelos, resultando em morte celular. Por isso é importante iniciar o tratamento.

Cada flebotomia de 500 mL retira aproximadamente 250 mg de ferro que é subsequentemente mobilizado, num processo de compensação, dos tecidos onde estava acumulado (especialmente o fígado), resultando, com a repetição de flebotomias, na remoção total do excesso de ferro do corpo.

Como tratar

Fase inicial ou intensiva (de indução)

Tem sido geralmente proposto um programa de flebotomias de 400-500 mL (de acordo com o peso corporal) semanalmente ou a cada 2 semanas [2, 7].

O objetivo nesta fase é geralmente atingir um valor de ferritina sérica de 50 µg/L, desde que não haja anemia.

A ferritina sérica deve ser verificada uma vez por mês até os valores atingirem os limites superiores do normal e a cada 2 semanas depois disso, até que o objetivo final da ferritina sérica seja atingido [2, 3, 5].

Considerações

- O volume e a frequência das flebotomias devem ser adaptados às características clínicas e tolerância (individual) do paciente.

- Vigilância (tolerância): dados clínicos (tolerância geral e pressão arterial); hemoglobina (os níveis não devem diminuir abaixo de 11 g/dL) [7].
- As flebotomias podem ser realizadas numa clínica, hospital, centros de transfusão e de doadores de sangue ou em certas circunstâncias em casa (por enfermeiro sob supervisão médica).
- Os pacientes devem estar bem hidratados e alimentados.

Fase de manutenção

A fase de manutenção segue a fase intensiva.

O paciente com HH precisa de acompanhamento ao longo da vida.

Geralmente uma flebotomia a cada 1-4 meses, dependendo dos parâmetros de ferro do paciente [2, 7].

Eficácia: o objetivo é geralmente manter os níveis de ferritina à volta dos 50 µg/L (sem anemia) [2, 3, 5].

Considerações

- A frequência das flebotomias de manutenção varia muito entre os indivíduos, desde uma por mês a uma por ano [3].
- Os níveis de hemoglobina não devem ser <11 g/dL.
- O valor da hemoglobina, tipicamente, deve ser avaliado antes da flebotomia, especialmente em pacientes idosos, porque estes são mais suscetíveis de apresentar anemia e perdas crónicas de sangue.
- A ferritina sérica deve ser verificada regularmente (ao mesmo tempo que a

hemoglobina), pelo menos anualmente.

- A saturação da transferrina em jejum também deve ser verificada pelo menos uma vez por ano.
- Nalguns países, há cada vez mais pacientes com hemocromatose não complicada que doa o seu sangue ou se qualifica como dador regular de sangue. O sangue removido da flebotomia terapêutica pode ser usado para transfusão, desde que se respeitem os critérios do serviço (banco de sangue) [8].

Quando parar

Pacientes que tiveram sobrecarga de ferro nunca devem parar de vigiar os seus parâmetros de ferro e os seus tratamentos devem ser planeados de acordo com esses parâmetros e com a condição geral de saúde e idade.

Considerações adicionais

Dieta

Deve-se optar por uma dieta variada e saudável, evitando os alimentos fortificados em ferro tais como os cereais do pequeno almoço (café da manhã). A suplementação com ferro e com vitamina C e o consumo elevado de álcool devem ser evitados [3]. Em certas regiões geográficas (especialmente subtropicais), os pacientes com HH devem evitar marisco cru ou porco mal cozido por causa do risco de algumas infecções graves.

A restrição dietética não deve substituir o tratamento por flebotomia.

Tratamento com quelantes

O quelante de ferro é o tratamento geralmente indicado para a sobrecarga de ferro associada a anemias crônicas que necessitam de transfusões regulares. Contudo, os quelantes de ferro podem ser um tratamento alternativo (ou adjuvante) usado apenas em casos especiais e raros de HH, se as flebotomias estiverem contraindicadas, se existirem problemas nos acessos venosos, ou se a eficácia não for alcançada com flebotomias apenas.

Um futuro possível na terapêutica da HH

Terapias baseadas em hepcidina podem, no futuro, tornar-se potencialmente um tratamento adjuvante à flebotomia na fase intensiva ou como substituto na fase de manutenção. A possibilidade de utilização da hepcidina baseia-se no facto de existir, nos pacientes com HH, uma diminuição dos níveis de hepcidina que é responsável pelo aumento do ferro sérico e da saturação de transferrina, e subsequentemente pela sobrecarga de ferro tecidual [9].

Notas

Agradecimentos

Agradecemos a ajuda dos membros da Haemochromatosis International, International Biolron Society e todos os

Afiliações

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

especialistas consultados. Prof. Paulo Santos e Prof. Pierre Brissot foram Chairs durante o desenvolvimento destas recomendações.

Conformidade com padrões éticos

Conflitos de interesses - Acesso livre (open access)

Por favor, ver no link: <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

Referências

1. Vanclooster A, et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(2):205–214.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53(1):3-22.
3. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(1):328–343.
4. Bardou-Jacquet E, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62(3):682–689.
5. Ong SY, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;4(12):607–614.
6. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256–1262.
7. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(3):359–370.
8. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012;57(5):1126–1134.
9. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Heparin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3150.

¹ University Hospital, Western University, London, ON, Canada.
² Asociación Española de Hemocromatosis, Santa Coloma, Spain.
³ Inserm Unit 1241, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.
⁴ HI - Haemochromatosis International, London, UK.
⁵ European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis, Seine, France.
⁶ Haemochromatose-Vereinigung Deutschland, Hurth, Germany.
⁷ International Bioiron Society, Schaumburg, USA.
⁸ Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel.
⁹ Division of Hematology, Santa Casa Medical School of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.
¹⁰ Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.
¹¹ Department of Electronic and Computer Engineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, UK.
¹² The Haemochromatosis Society, Hertfordshire, UK.
¹³ David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.
¹⁴ Department of Medicine, University of Verona Veneto Region Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Verona, Italy.
¹⁵ Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, Stockholm, Sweden.
¹⁶ Division of Hematology/Oncology, University of California, Irvine, CA, USA.
¹⁷ Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia.
¹⁸ Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark.
¹⁹ Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

²⁰ Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University Medical Center Hamburg, Hamburg, German.
²¹ Fédération Française des Associations de Malades de l'hémochromatose, Paris, France.
²² Department of Medicine and Surgery, Centre for Rare Diseases, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy.
²³ Association for the Study of Hemochromatosis and Iron Overload Diseases, Monza, Italy.
²⁴ IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
²⁵ Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.
²⁶ Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil.
²⁷ Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.
²⁸ Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.
²⁹ i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
³⁰ Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway.
³¹ University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium.
³² University of Plymouth, Plymouth, UK.
³³ CHP-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.
³⁴ FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.
³⁵ APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal.
³⁶ Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

Tradução para o Português de:

Profª Graça Porto (Centro Hospitalar do Porto - Hospital Santo António, Porto & I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto).

Prof. Paulo Caleb J L Santos (Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo)

Maio de 2018

Este documento foi elaborado em parceria com:

