

HEMOCROMATOSE

as nossas respostas às
vossas perguntas



Na fotografia: irmãos com hemocromatose.

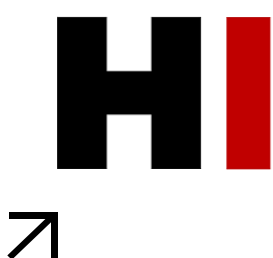
as nossas respostas às vossas perguntas

Elaborado por: Graça Porto, Pierre Brissot e Domenico Girelli

Revisto por: Paul Adams, Barbara Butzeck, Sonia Distante, Patricia Evans, Robert Evans, Stephanie Finzel, Pascal Guggenbuhl, Daniel Johnstone, Gordon McLaren, Diane Prince, Mayka Sanchez, Paulo Santos, Jeremy Shearman, Nathan Subramaniam, Dorine Swinkels, Zhang Wei, on behalf of the Joint Scientific Committee of Haemochromatosis International (HI)

Design: Maria Cunha Alegre

Com o apoio de: Haemochromatosis International (HI)



Haemochromatosis
International



Na fotografia: irmãos com hemocromatose.

Índice

Hemocromatose | Alguns factos

4

O que é e como se suspeita de Hemocromatose?

5

A Genética da Hemocromatose

8

Sintomas Clínicos

13

Tratamento

15

A questão familiar

20

Ajuda e apoio

21

Glossário | A explicação para algumas palavras

23

Contactos

25

Hemocromatose

Alguns factos

A hemocromatose é uma das doenças genéticas mais comuns em pessoas de origem europeia, estando aproximadamente 1 em cada 200-500 portugueses em risco de ter a doença.

Uma pessoa com hemocromatose absorve demasiado ferro. Se não for tratada, este excesso de ferro pode-se acumular em várias partes do corpo e vir a causar danos na vida adulta.

Sintomas tais como fadiga, dor abdominal e dores articulares podem ocorrer por volta dos 40 anos. Mas a sobrecarga de ferro inicialmente pode não provocar nenhuns sintomas, mesmo se já houver dano nos órgãos.

Os órgãos que podem ser danificados pela sobrecarga de ferro incluem o fígado, o coração, o pâncreas, as articulações e os órgãos sexuais.

A sobrecarga de ferro pode ser facilmente detetada com análises ao sangue.

A alteração genética da hemocromatose também pode ser detetada numa análise de sangue.

A hemocromatose pode ser facilmente tratada. O excesso de ferro é removido do corpo através da retirada de sangue, do mesmo modo que se faz numa dádiva de sangue.

A hemocromatose não pode ser tratada apenas com dieta.

O diagnóstico e tratamento precoces evitam as complicações e resultam numa esperança de vida normal e saudável.

O que é e como se suspeita de Hemocromatose?

O que é hemocromatose?

A hemocromatose é uma doença genética hereditária. É caracterizada pela acumulação de ferro no fígado (sobrecarga de ferro) e níveis elevados de “saturação da transferrina”, que é uma medida dos níveis de ferro no sangue. De longe, a causa mais frequente de hemocromatose é uma variante num único gene. Esta variante é chamada *C282Y* e o gene chama-se *HFE*. A hemocromatose ocorre apenas se a variante *C282Y* estiver presente nas duas cópias do gene *HFE* (herdadas de cada um dos pais). Em pessoas com uma saturação da transferrina elevada e com evidência de sobrecarga de ferro no fígado, o diagnóstico de hemocromatose pode ser facilmente confirmado com um teste genético que detete a variante *C282Y*.

O que significa a “saturação da transferrina”?

Na corrente sanguínea o ferro é transportado por uma proteína chamada “transferrina” que funciona como um cargueiro, transportando o ferro para onde for necessário. Em qualquer momento, a quantidade de transferrina disponível para transportar ferro é detetada numa análise que se chama “saturação da transferrina”. Normalmente, a transferrina só está preenchida (ou “saturada”) em cerca de 1/3 da sua capacidade – por outras palavras, a saturação da transferrina normalmente é à volta de 30%. Na hemocromatose a quantidade de ferro absorvido pela dieta para a corrente sanguínea está aumentada; este ferro extra é então transportado pela transferrina e assim aumenta a saturação da transferrina, por vezes atingindo valores acima de 100%.

A minha saturação da transferrina é de 80%: isto significa que o meu corpo está quase cheio com ferro?

Não – simplesmente significa que o sistema de transporte do ferro no seu corpo está em 80% da sua capacidade. São precisos vários anos com uma saturação da transferrina muito elevada para que ocorra sobrecarga de ferro no corpo, e ainda mais tempo até que o ferro em excesso cause danos nos órgãos e doença. Sendo assim, pode ter uma saturação da transferrina elevada durante muito tempo sem que os órgãos (fígado, pâncreas, coração) fiquem sobrecarregados de ferro.

A saturação da transferrina dá-nos uma boa indicação de quanto ferro está a ser absorvido.

Para se perceber se o ferro em excesso está já depositado nos órgãos é preciso complementar a análise da saturação da transferrina com a medida da ferritina sérica, que reflete a quantidade de ferro em excesso nos órgãos. Quando complementada com a saturação da transferrina, a ferritina pode constituir uma informação muito útil sobre a sobrecarga de ferro corporal na hemocromatose, desde que não existam outras situações de confusão que também podem aumentar a ferritina (ver a seguir). Assim, se saturação da transferrina for de 80% e a ferritina de 50 ng/ml, não há sobrecarga de ferro corporal, mas se a ferritina for superior a 1000 ng/ml, pode já haver uma sobrecarga de ferro significativa.

Eu tenho níveis aumentados de ferritina: significa que tenho hemocromatose?

Não necessariamente – níveis elevados de ferritina são extremamente comuns na população em geral, na maioria dos casos ***não*** devidos a sobrecarga de ferro. A causa mais comum de ferritina elevada é a “síndrome metabólica”, que é caracterizada por aumento de peso (especialmente aumento da circunferência abdominal), aumento da pressão arterial, níveis elevados de açúcar no sangue, níveis elevados de lipídeos no sangue (colesterol, triglicerídeos) e por vezes uma história familiar de problemas cardíacos ou vasculares. Neste contexto, a saturação da transferrina tipicamente não está aumentada. Outras causas comuns de aumento da ferritina são a inflamação e o abuso de álcool. Nestas situações a ferritina voltará ao normal quando a inflamação desaparece ou com abstenção alcoólica. Em conclusão, a sobrecarga de ferro causada por hemocromatose deve ser suspeita quando a ferritina está elevada *mas também a saturação da transferrina está elevada*.

A Genética da Hemocromatose

Eu tenho hemocromatose: herdei esta doença dos meus pais?

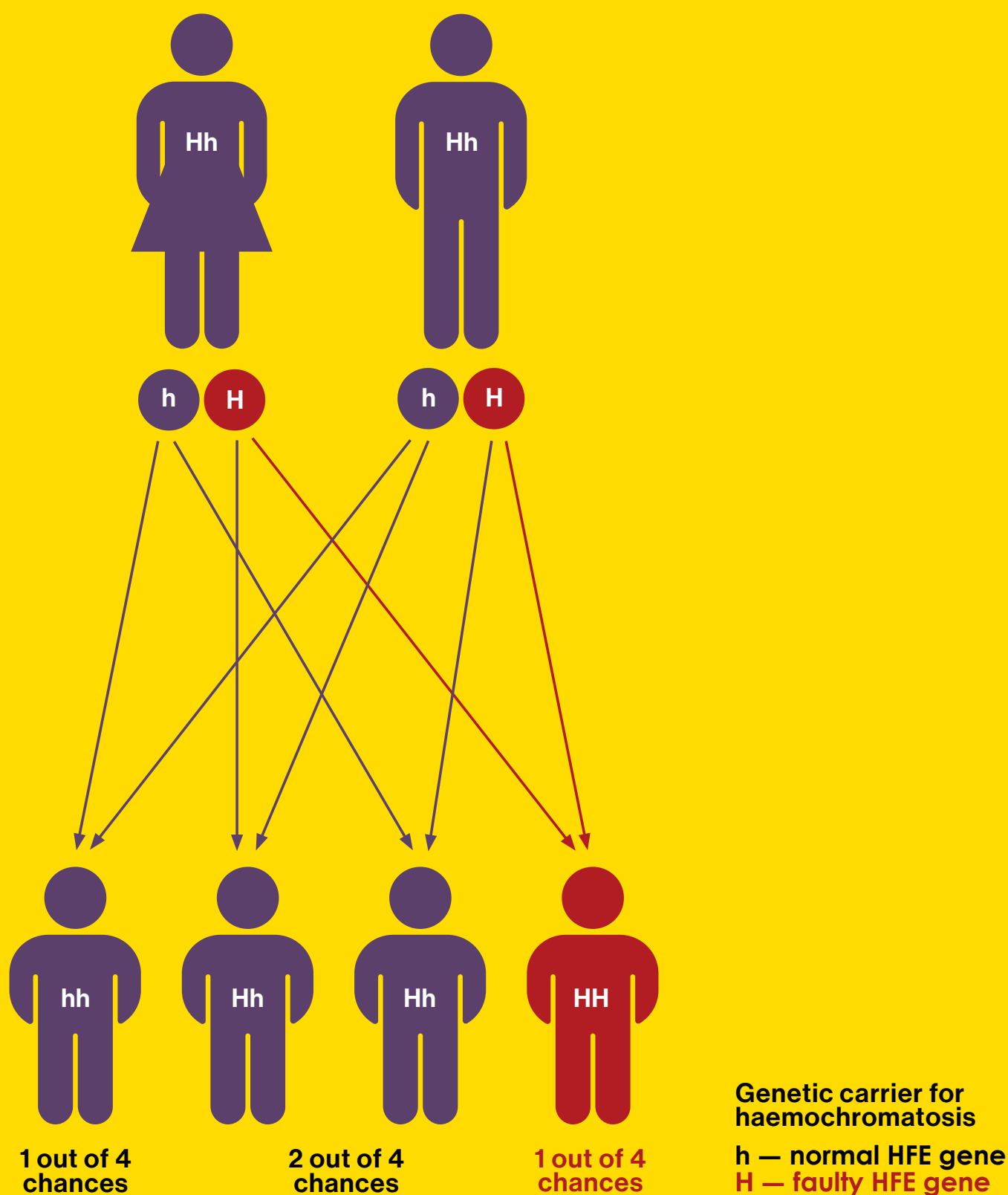
Sim – sendo uma doença genética, a hemocromatose é herdada dos seus pais. Os nossos genes estão organizados em cromossomas, e herdamos um cromossoma de cada um dos pais. Como resultado, nós temos duas cópias de cada gene (uma de cada um dos pais). Para se ter hemocromatose-HFE, a pessoa tem de ter a variante *C282Y* em ambas as cópias do gene *HFE*, o que significa que esta variante foi herdada de ambos os pais. Este tipo de condição genética chama-se “autossómica recessiva”. As pessoas que têm a variante *C282Y* em ambos os genes *HFE* são “homozigóticas” para a variante. Em contraste, as pessoas que têm a variante *C282Y* em apenas um dos genes *HFE* são “heterozigóticas”, ou portadoras. Os seus pais podem ser quer homozigóticos para a variante *C282Y* ou, mais frequentemente, heterozigóticos. Neste último caso não têm hemocromatose.

Como é que o facto de se ter duas cópias da variante *C282Y* vai influenciar o desenvolvimento de sobrecarga de ferro?

O fígado produz uma hormona, chamada hepcidina, que responde às necessidades corporais de ferro através do controlo da quantidade de ferro que é absorvido pela dieta e libertado para a corrente sanguínea. Por exemplo, se o corpo necessita de mais ferro, os níveis de hepcidina diminuem para que

seja absorvido mais ferro pela dieta. Ao contrário, se o corpo tem já muito ferro, os níveis de hepcidina aumentam para limitar a quantidade de ferro absorvido pela dieta.

O gene *HFE* tem um papel muito importante no modo como a hepcidina responde às necessidades corporais em ferro. Quando os níveis de ferro estão elevados, o HFE (proteína) atua como um sensor de ferro e sinaliza o fígado para produzir mais hepcidina, reduzindo a absorção do ferro. No entanto, a variante *C282Y* no gene impede o HFE (proteína) de funcionar e ela perde a sua capacidade de influenciar a produção de hepcidina. Isto não será um problema se houver apenas uma cópia da variante *C282Y*, já que a segunda cópia normal do gene pode compensar a disfunção. Mas quando ambas as cópias têm a variante *C282Y*, o mecanismo sensor do HFE (proteína) falha e o corpo continua a absorver demasiado ferro da dieta. Ao longo do tempo isto leva a acumulação de ferro no fígado e em outras partes do corpo.



A hemocromatose está sempre relacionada com o *HFE*?

Não. Em casos muito raros, a hemocromatose pode ser causada por disfunção de outros genes, tais como hemojuvelina, recetor 2 da transferrina ou hepcidina, que também afetam a produção ou função da hepcidina. Estas formas raras são chamadas de hemocromatoses não-*HFE*. Também têm um padrão de transmissão hereditária autossómico recessivo, são geralmente mais severas e aparecem em idades mais jovens, em particular os casos relacionados com hemojuvelina ou hepcidina, que também são por vezes chamados de “hemocromatose juvenil”.

E se eu tiver o genótipo *C282Y/C282Y* mas não tiver sobrecarga de ferro?

Muitas pessoas com a variante *C282Y* em ambas as cópias do gene *HFE* gene (i.e. genótipo *C282Y/C282Y*) não desenvolvem sobrecarga de ferro. Ainda não se sabe porque é que algumas pessoas com este genótipo desenvolvem sobrecargas de ferro muito severas e doença, enquanto que outras não. De qualquer modo, sabendo-se que o genótipo *C282Y/C282Y* aumenta o risco de sobrecarga de ferro, é importante que o seu médico esteja a par da situação e vigie os seus níveis de ferro. Se eles se mantiverem dentro de valores normais, não é necessário tomar outras medidas.

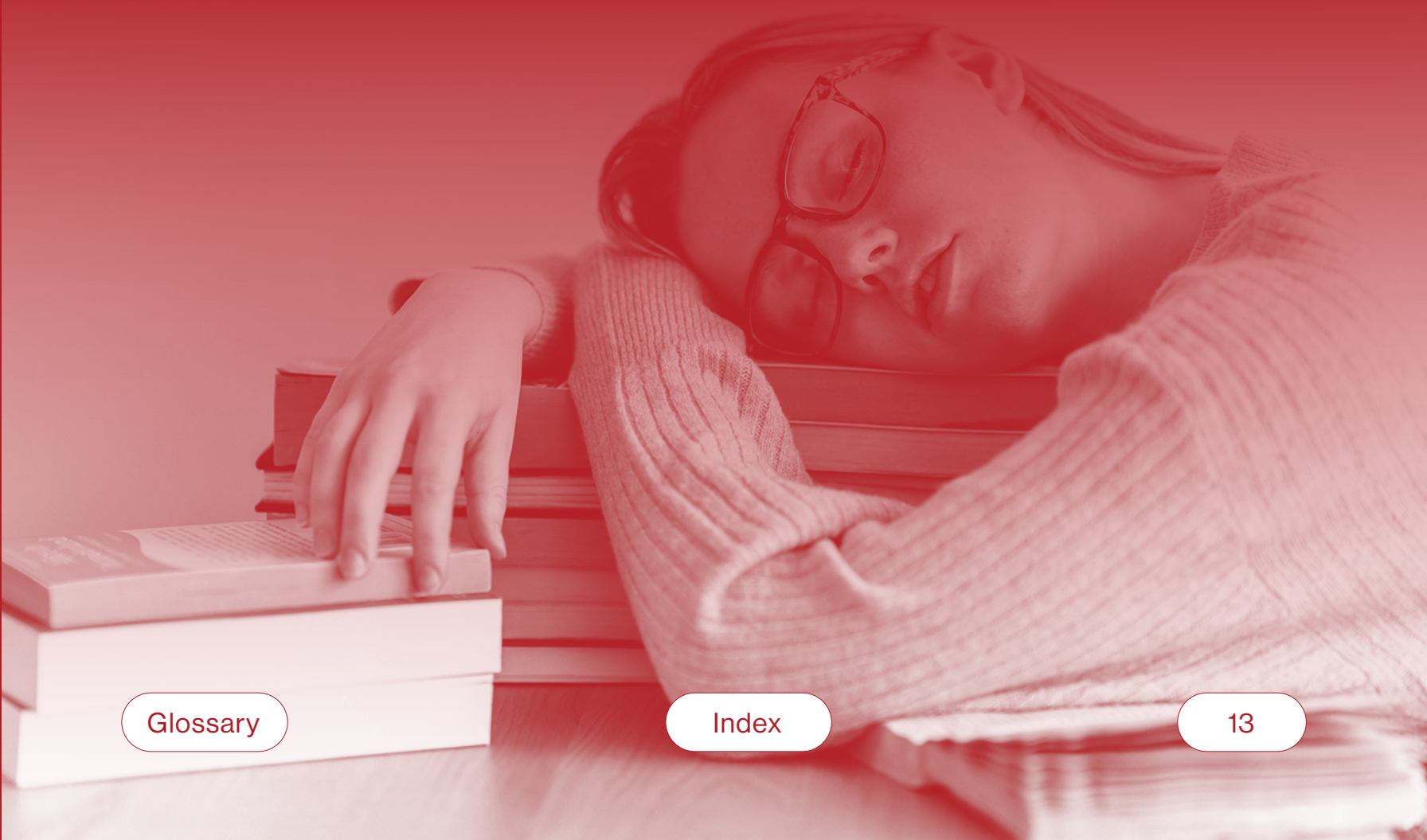
O meu teste genético mostrou *C282Y/H63D*: tenho hemocromatose?

Não – O *H63D* é outra variante do gene *HFE* gene muito comum na população em geral e não causa a mesma disfunção do gene como causa a variante *C282Y*. As pessoas com o genótipo *C282Y/H63D* (normalmente chamadas “heterozigóticas compostas”) já não são classificadas como tendo hemocromatose-*HFE*. Embora elas possam mostrar algum aumento nos seus parâmetros do ferro, particularmente quando combinado com outros fatores de risco tais como hábitos de consumo pesado de álcool, doenças hepáticas crónicas ou síndrome metabólica, os seus níveis de ferro nunca atingem valores suficientemente elevados para causar hemocromatose. As pessoas com o genótipo *C282Y/H63D* não necessitam necessariamente de fazer tratamento de depleção de ferro por meio de flebotomias (o tratamento standardizado para a hemocromatose) e geralmente são aconselhadas a prevenir a acumulação de ferro no fígado por meio de hábitos de vida saudáveis.

Sintomas Clínicos

Que sintomas posso sentir com hemocromatose?

Se tiver hemocromatose-*HFE*, pode não ter sintomas nenhuns, especialmente se for jovem. Os sintomas geralmente aparecem depois dos 30 anos e podem ser muito diversos e inespecíficos; podem incluir uma fadiga crónica inexplicada, disfunção sexual (impotência), ou às vezes um tom bronzeado da pele (embora este não seja uma característica precoce). Nas formas mais avançadas ou severas de hemocromatose podem-se desenvolver outros problemas tais como diabetes, perturbações cardíacas (arritmias, dispneia de esforço), ou problemas de fígado (tais como fígado aumentado de volume e evidência de alterações nas análises da função hepática). Em casos raros de hemocromatose não-*HFE* (i.e. hemocromatose juvenil), os doentes podem apresentar estes sinais e sintomas mais severos tão cedo como na adolescência.



Eu fui diagnosticado e tratado precocemente, estou livre de complicações?

Se foi diagnosticado cedo, ou seja, antes do desenvolvimento de qualquer dano irreversível nos seus órgãos tais como o fígado, o pâncreas ou o coração, e se mantiver níveis seguros de ferritina através de flebotomias terapêuticas ou dádivas regulares de sangue, pode manter uma vida saudável livre de complicações da hemocromatose. Foi já reportado que a esperança de vida nestas condições pode até ser superior à da população em geral. Contudo, é importante manter a vigilância dos seus níveis de ferro por toda a vida. A única complicação que não pode ser tratada eficazmente com as flebotomias é a doença articular (artrite).

Se ocorrer, deve ser avaliada e tratada independentemente.

Tratamento

Como é que a retirada de sangue por flebotomias funciona de modo a remover o ferro armazenado no corpo?

O nosso corpo tem cerca de 5 litros de sangue. A fábrica de sangue no nosso corpo é a medula óssea, e o ferro é o principal nutriente para manter esta fábrica em funcionamento. Os glóbulos vermelhos têm um tempo de vida de cerca de 3 meses, de modo que é necessário estar constantemente a produzir mais destas células para substituir as velhas. Quando se retira sangue através das flebotomias, tal como quando se faz uma doação num banco de sangue, a medula óssea vai aumentar a sua produção de novos glóbulos vermelhos para substituir os que se perderam. Para permitir este processo, o ferro é deslocado das reservas do fígado para a medula óssea, para ser utilizado na criação de novos glóbulos vermelhos. Na hemocromatose os glóbulos vermelhos removidos por flebotomias podem ser facilmente substituídos desde que ainda haja excesso de ferro no fígado. Este processo pode ser realizado repetidamente até se esgotar o excesso de ferro no fígado.

As flebotomias são o único tratamento para a hemocromatose?

Sim. De momento, o tratamento aceite para a hemocromatose é a depleção de ferro por meio de flebotomias. Depois de confirmado o diagnóstico de hemocromatose, o processo de depleção do ferro tem duas fases:

- 1. Fase de indução:** nesta fase as flebotomias são realizadas intensivamente (em regra semanalmente) de modo a remover o excesso de ferro acumulado nos órgãos, tão rapidamente quanto a segurança o permite. Esta fase pode demorar meses ou anos, dependendo da quantidade de ferro acumulado nos órgãos na altura do diagnóstico. Alguns serviços de imuno-hemoterapia oferecem uma opção alternativa chamada “eritrocitaferese”, na qual são removidos apenas os glóbulos vermelhos. Isto pode reduzir o número de flebotomias requeridas até à depleção do ferro, e pode ser a alternativa preferida em casos de sobrecargas particularmente severas. Este tratamento, no entanto, não está disponível em todos os hospitais.
- 2. Fase de manutenção:** uma vez atingida a depleção de ferro e os seus níveis estão dentro dos parâmetros normais desejáveis, as flebotomias são mantidas numa base regular mas menos frequentemente (2-6 flebotomias por ano) de modo a prevenir a reacumulação de ferro.

Para além das flebotomias, as pessoas com hemocromatose devem consumir uma dieta saudável, nutritiva, mas em geral podem comer o que lhes apetecer. Devem, no entanto, evitar consumir alimentos fortificados, suplementos de ferro e vitamina C, e devem moderar o seu consumo de carnes vermelhas e de álcool. Os sumos de fruta, especialmente citrinos, devem ser consumidos com moderação e

de preferência fora das refeições. Contudo, estas recomendações dietéticas servem apenas para reduzir a absorção de ferro pelo intestino e nunca deverão ser consideradas uma alternativa às flebotomias. Isto são apenas recomendações; a potencial vantagem destas medidas é que poderá reduzir ligeiramente a frequência de flebotomias necessárias para impedir o aumento das reservas de ferro.

Devido ao maior risco de infeção por uma bactéria particularmente nociva para as pessoas com hemocromatose chamada *Vibrio vulnificus*, elas devem evitar consumir marisco cru ou pouco cozinhado (especialmente nas áreas subtropicais) e evitar a contaminação de feridas abertas com água do mar.

Os avanços mais recentes no conhecimento sobre a regulação da absorção do ferro têm levado ao desenvolvimento de novos medicamentos experimentais que estão atualmente a ser estudados em ensaios clínicos. No futuro, estes medicamentos podem vir a constituir novas modalidades de tratamento na hemocromatose por diminuir a absorção do ferro. No presente momento, estes medicamentos não estão ainda aprovados para utilização clínica.

Onde posso realizar as minhas flebotomias?

O seu médico de família ou o especialista que o segue recomendar-lhe-á o programa de tratamento que deve seguir. As flebotomias são procedimentos standardizados e poderão ser realizados por qualquer médico ou enfermeiro com experiência em flebotomias, num hospital ou centro médico. Se tiver complicações clínicas resultantes da hemocromatose, deve procurar seguimento por um especialista (hematologista, hepatologista ou gastroenterologista).

Em muitos países pode doar sangue num Serviço de Sangue, desde que cumpra os critérios gerais de aceitação para a dádiva de sangue. O seu sangue pode ser utilizado para transfusão, tal como aprovado pelo Conselho da Europa, a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos, ou a Cruz Vermelha Australiana, por exemplo).

Como é que eu sei que o meu tratamento está a resultar?

Deve monitorizar regularmente os seus níveis de ferro em consulta com o seu médico. O seu valor de ferritina fornece a melhor indicação sobre as suas reservas de ferro. Uma vez atingido, com o tratamento intensivo, um valor de ferritina em níveis seguros (à volta dos 50 ng/ml), é importante manter este nível (50-100 µg/L) através de flebotomias regulares de manutenção ou dádivas de sangue. Durante o tratamento, as suas contagens hematológicas (como o valor de hemoglobina) devem ser mantidas no seu nível normal, a única altura em que podem baixar ligeiramente será no final do tratamento intensivo. Se por alguma razão o seu valor de hemoglobina cair para valores abaixo do normal, o seu médico deve ajustar o programa de flebotomias para evitar anemia.

Eu estou agora em fase de manutenção e a minha saturação da transferrina voltou aos 80%: significa que o meu corpo está novamente sobrecarregado com ferro?

Não – A sua saturação da transferrina pode permanecer elevada mesmo quando o valor da ferritina é baixo – isso não significa que tenha sobrecarga de ferro. Como referido acima, a saturação da transferrina apenas nos diz que há muito ferro a ser absorvido por causa da sua condição genética. Se tentar reduzir a saturação da transferrina com flebotomias mais frequentes, arrisca-se a desenvolver anemia. Atualmente não há nenhuma evidência forte clínica ou científica que recomende valores alvo para a saturação da transferrina.



A questão familiar

Que membros da minha família devo informar e como é que o faço?

Se tem hemocromatose, os seus familiares com maior risco de terem a mesma situação são os seus irmãos. Deveria informá-los sobre o seu diagnóstico e encorajá-los a pedir para realizar o teste genético. Em alguns casos poderá ser apropriado considerar testar também os seus pais, embora tenham um menor risco. Deve-se por isso ter nestes casos em alta consideração a idade e o estado geral de saúde dos seus pais. Os seus filhos também têm menor risco, embora seja recomendado que também sejam testados, desde que sejam maiores e possam dar o seu consentimento informado. Quanto se está a ponderar o risco de crianças muito pequenas, alguns médicos recomendam testar o outro (a) parceiro(a), ou seja, o outro progenitor. Se ele ou ela não for portador da variante da hemocromatose, então os filhos não estão em risco, sendo apenas portadores. Se a criança for considerada em risco, é recomendado que espere pela idade em que pode dar o seu consentimento para realizar o teste.

Ajuda e apoio

Onde é que posso procurar mais ajuda e apoio?

Na maior parte dos países onde a prevalência da hemocromatose é elevada, os doentes juntam-se em Associações que, por sua vez, fazem parte de Federações mais alargadas que promovem a sensibilização e apoio à doença. Pode obter mais informação através das páginas oficiais dessas Federações, tais como :



*Haemochromatosis International



* Federação Europeia das Associações de Doentes com Hemocromatose (EFAPH)

onde encontrará também uma lista das páginas oficiais das Associações do seu país de origem , tais como:



Os representantes dos doentes na HI e na EFAPH participaram como Membros do Comité de Nomenclatura da Sociedade Internacional para o Estudo da Biologia do Ferro (BIOIRON Society) que publicou as recomendações atualizadas para a classificação da hemocromatose que foi seguida neste livro informativo.

Poderá encontrar informação mais detalhada sobre a classificação, recomendações e orientações clínicas em:



Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. [Haemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society](#). Blood. 2022 May 19;139(20):3018-3029.



Crawford DHG, Ramm GA, Bridle KR, Nicoll AJ, Delatycki MB, Olynyk JK. [Clinical practice guidelines on haemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver](#). Hepatol Int. 2023 Jun;17(3):522-541.



[EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis](#). J Hepatol. 2022 Aug;77(2):479-502.

A EXPLICAÇÃO PARA ALGUMAS PALAVRAS

HEMOCHROMATOSE

tem origem no termo grego *hemo* (sangue) e *croma* (cor), referindo-se à alteração da cor associada com a acumulação de ferro no corpo.

CROMOSSOMA

Estrutura em forma de rosca dentro do núcleo das células, que transporta a informação genética.

GENE

Unidade de informação hereditária que ocupa uma posição fixa no cromossoma.

GENE *HFE*

O gene que codifica para a proteína HFE, que tem um papel crucial no metabolismo do ferro.

GENÓTIPO

A organização genética de um organismo (a sua composição em ADN).

FENÓTIPO

A expressão observável de um genótipo – essencialmente a “doença” ou condição causada por uma variante genética.

VARIANTE GENÉTICA

Uma alteração permanente na sequência de ADN que forma um gene. Este tipo de alteração genética costumava ser conhecida por mutação, mas porque as alterações do ADN nem sempre causam doença, o termo “variante genética” é mais preciso.

HETEROZIGÓTICO

O indivíduo que possui a variante genética num só cromossoma

HOMOZIGÓTICO

O indivíduo que possui a variante genética em ambos os cromossomas.

HETEROZOGÓTICO COMPOSTO

O indivíduo que transporta uma variante genética diferente em cada cromossoma.

TRANSFERRINA

A proteína que transporta o ferro no plasma. A proteína que transporta o ferro no plasma.

FERRITINA

A proteína que armazena o ferro dentro das células, mas também está presente no plasma.

HEPCIDINA

A proteína que regula o balanço de ferro no corpo.

FLEBOTOMIA

A retirada de sangue, quer seja terapêutica ou como dador voluntário.

Contactos

Questões?

Escreva-nos!
info@haemochromatosis-international.org

Siga-nos nas redes sociais:

