



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: K
INTERDISCIPLINARY

Volume 25 Issue 3 Version 1.0 Year 2025

Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal

Publisher: Global Journals

Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Hereditary Hemochromatosis: Clinical and Metabolic Disorders

By Ana Luiza Alvarenga, Andressa Lourenço Carvalho, Nathalia Izabelle Alves da Silva, Bianca Calciolari, Rafael Shoiti Nagao, Alysson Ribeiro Martins & Daniel Moreno Garcia

Universidade Anhembi Morumbi

Resumo- Hereditary hemochromatosis is an autosomal recessive genetic disorder characterized by excessive iron accumulation in the body, leading to iron deposits in tissues and organs and impairing their function. This work presents a systematic literature review based on articles selected from the PubMed database, aiming to understand the genetic and molecular mechanisms of the disease, as well as diagnostic and therapeutic advances. The analyzed studies indicate that reduced hepcidin levels, a key iron-regulating peptide, play a central role in the development of hemochromatosis, and that mutations in specific genes-such as HFE, HJV, HAMP, TFR2, and SLC40A1-are associated with different types of the disease. Excess iron leads to inflammatory processes, fibrosis, cellular damage, and ferroptosis. The main symptoms are related to the liver but may also affect other systems, emphasizing the importance of early diagnosis. The findings show that, although often overlooked, hemochromatosis can be detected in its early stages through current molecular and biochemical testing, enabling therapeutic interventions that prevent severe organ damage.

Palavras-Chave: hemocromatose. ferro. hepcidina. herédica. diagnóstico precoce.

GJMR-K Classification: NLMC: WD175



Strictly as per the compliance and regulations of:



© 2025. Ana Luiza Alvarenga, Andressa Lourenço Carvalho, Nathalia Izabelle Alves da Silva, Bianca Calciolari, Rafael Shoiti Nagao, Alysson Ribeiro Martins & Daniel Moreno Garcia. This research/review article is distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). You must give appropriate credit to authors and reference this article if parts of the article are reproduced in any manner. Applicable licensing terms are at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Hereditary Hemochromatosis: Clinical and Metabolic Disorders

Hemocromatose Hereditária: Distúrbios Clínicos E Metabólicos

Ana Luiza Alvarenga ^α, Andressa Lourenço Carvalho ^σ, Nathalia Izabelle Alves da Silva ^ρ, Bianca Calciolari ^ω, Rafael Shoiti Nagao [¥], Alysson Ribeiro Martins [§] & Daniel Moreno Garcia ^X

Resumo- Hereditary hemochromatosis is an autosomal recessive genetic disorder characterized by excessive iron accumulation in the body, leading to iron deposits in tissues and organs and impairing their function. This work presents a systematic literature review based on articles selected from the PubMed database, aiming to understand the genetic and molecular mechanisms of the disease, as well as diagnostic and therapeutic advances. The analyzed studies indicate that reduced hepcidin levels, a key iron-regulating peptide, play a central role in the development of hemochromatosis, and that mutations in specific genes-such as HFE, HJV, HAMP, TFR2, and SLC40A1-are associated with different types of the disease. Excess iron leads to inflammatory processes, fibrosis, cellular damage, and ferroptosis. The main symptoms are related to the liver but may also affect other systems, emphasizing the importance of early diagnosis. The findings show that, although often overlooked, hemochromatosis can be detected in its early stages through current molecular and biochemical testing, enabling therapeutic interventions that prevent severe organ damage. The study also highlights that advancements in molecular genetics have significantly contributed to a better understanding of the disease's pathophysiology and to the implementation of more effective clinical approaches. Thus, the relevance of genetic screening and monitoring of iron levels is reinforced as fundamental strategies in the management of hereditary hemochromatosis.

Palavras-Chave: Hemocromatose. ferro. hepcidina. hereditária. diagnóstico precoce.

I. INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença caracterizada como autossômica recessiva, cujo mecanismo fisiopatológico se dá por um excesso de ferro circulante no organismo e, conseqüentemente, formação de depósitos desse metal em diferentes órgãos e tecidos. Sua primeira descrição na literatura como uma doença de ordem genética foi associada a

variantes no gene HFE, que codifica a proteína do tipo MHC-I de mesmo nome originado da expressão em inglês "High Fe", aludindo ao acúmulo de ferro no organismo dos indivíduos acometidos pela doença¹. Esse acúmulo de ferro no organismo gera sinais e sintomas ao paciente de forma sistêmica, além do quadro hepático, principal alvo da doença. Dessa forma, a HH deve ser elucidada para um bom prognóstico e tratamento precoce².

A HH é um distúrbio mais comum em brancos, sua incidência varia entre os lugares do mundo, pode chegar de 1,5 a 3 casos por 1.000 pessoas até 1 caso por 200-400 pessoas, mas como só pode ser avaliada na triagem neonatal, sua incidência é difícil de ser determinada³. Outrossim, HH é mais frequente em descendentes da Europa Setentrional, principalmente irlandeses e noruegueses, mas é menos comum em descendentes de Asiáticos e Africanos.

Nota-se que a HH tipo 1 é observada principalmente em pessoas descendentes do norte da Europa e a tipo 2, 3 e 4 no resto do mundo³. Os homens são mais afetados que as mulheres (3:1), principalmente os que possuem idade superior a 50 anos⁴. Nota-se que a mutação mais presente é no gene C282Y, mas apenas 10% dos indivíduos que possuem essa mutação apresentam manifestações clínicas ou lesões de órgãos-alvo. Os homocigotos para mutação C282Y representam aproximadamente 85 a 90% das pessoas com HH.¹ Os homens que possuem essa mutação manifestam sintomas relacionados à deposição tecidual de ferro mais comumente do que as mulheres, pois possuem uma penetrância bioquímica e clínica maior. Além disso, mulheres com hemocromatose tornam-se sintomáticas mais tardiamente, devido à perda de sangue e conseqüente excreção de ferro associada à menstruação.³

II. OBJETIVO

O principal objetivo desta revisão de literatura é fazer um compilado de informações disponíveis sobre a hemocromatose hereditária, desde suas bases genéticas patológicas até o tratamento.

Author α σ ρ ω ¥ §: Discente do Curso Superior de medicina da Universidade Anhembí Morumbi Campus Mooca.

e-mails: analualvamed@gmail.com, a.l.c.andressa.l.c@gmail.com, alvesnath.ias@gmail.com, biancacalcilari@gmail.com, rafa11nagao@gmail.com, alysson.martins@outlook.com

Author X: Coordenador de Curso Superior de Ciências Biológicas e Saúde da Universidade Anhembí Morumbi Campus Mooca, Vila Olímpia. Mestre em Biotecnologia pela Universidade de Mogi das Cruzes e Doutor em Ciências (Farmacologia) pela Universidade Federal de São Paulo. e-mail: danielm-g@hotmail.com

III. METODOLOGIA

A revisão de literatura vigente foi realizada com a base de dados Pubmed utilizando as palavras-chave “hemochromatosis”, “disturbed homeostasis”, “iron overload”, “homeostasis”, “metabolism”, “hereditary hemochromatosis” com o número inicial de 68 artigos, que passaram por rigorosa seleção, alcançando o número final de 27. Foram critérios de inclusão: artigo em língua inglesa ou portuguesa, condizente com a temática do artigo, que inclui mecanismo molecular e genético. Critérios de exclusão: artigos em outras línguas, que não contemplam o tema abordado no artigo. Além dos artigos selecionados, foram utilizadas outras referências como forma de complementação do texto.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As mutações inicialmente destacadas na HH eram ambas do tipo *missense*, sendo a mais comum uma troca de nucleotídeo que resultava na substituição de cisteína por tirosina (Cys282Tyr), seguida por uma substituição de histidina por aspartato (His63Asp) que, além de menos frequente, também possui menor penetrância gênica^{1,5}. A proteína HFE é uma das responsáveis pela regulação da hepcidina, peptídeo que controla os níveis ferro ao impedir que enterócitos liberem o ferro adquirido na dieta para a corrente sanguínea e que macrófagos liberem o ferro adquirido na eritrofagocitose por meio de sua interação com a ferroportina que, em vez de permitir a passagem do ferro, é internalizada e degradada. Portanto, quanto menor o nível de hepcidina, maior será a concentração plasmática de ferro⁶. Todavia, a proteína HFE não é a única ferramenta que o organismo utiliza para determinar a quantidade de hepcidina que é necessária para manter a homeostase e, por esse motivo, a hemocromatose hereditária pode ser causada por mutações em outros genes, como HJV, que corresponde à hemojuvelina, também controla a liberação da hepcidina; HAMP, que codifica a hepcidina em si; e TFR2, responsável pelo receptor da transferrina. Esse tipo de caso, chamado de hemocromatose não HFE, é mais raro e tende a apresentar um quadro clínico mais severo, inclusive com manifestação de sintomas ainda na juventude^{6,7}. Pode ainda ocorrer ganho de função no gene SLC40A1 (ou FPN1), dessa vez uma mutação dominante, deixando a ferroportina resistente à hepcidina e concomitante a altos níveis de ferritina^{8,9}.

Considerando tais variações, é possível dividir a hemocromatose em subtipos: tipo 1 (associado ao HFE), tipo 2A (associado ao HJV), tipo 2B (associado ao HAMP), tipo 3 (associado ao TRF2) e tipo 4 (associado ao SLC40A1)⁶. No comprometimento funcional desse sistema regulatório, apesar das diferentes vias a depender da mutação do indivíduo, a

hepcidina reduzida culmina em um aumento do exporte de ferro dos enterócitos e macrófagos para o plasma. Através disso, é possível compreender como a patologia se desenvolve. A nível microscópico, o tecido sofre com inflamação, fibrose, dano celular e ferroptose, além de um risco maior de desenvolver infecções e até mesmo neoplasias¹⁰.

A deposição de ferro no fígado se deve principalmente à absorção que os hepatócitos realizam de espécies de ferro não ligadas à transferrina, fazendo com que ele seja o órgão mais afetado por seu excesso no organismo¹¹. O quadro hepático costuma demorar décadas para se desenvolver em casos típicos, mas tende a progredir para um quadro de cirrose, especialmente em pacientes com a ferritina acima de 1000 ng/mL. Hepatoesplenomegalia, ascite e carcinoma hepatocelular também são manifestações dos efeitos da hemocromatose associadas ao fígado¹². Indivíduos homocigotos para a mutação em HFE podem ter desfechos clínicos diferentes, a depender de fatores como estilo de vida (etilismo, dieta, hepatites virais) ou ainda a presença de heterocigose para outro gene envolvido no controle da absorção do ferro de forma direta ou indireta¹³. Em relação às espécies de ferro não ligadas à transferrina, o coração e o pâncreas também são órgãos afetados de uma maneira particular: os cardiomiócitos possuem uma suscetibilidade a absorver essa conformação específica do metal, tendo sua atividade prejudicada, enquanto as células acinares e as células- β pancreáticas são as mais afetadas. Por isso, miocardiopatia com disfunção diastólica, insuficiência cardíaca, arritmias e diabetes mellitus podem ser complicações da hemocromatose hereditária^{14,12}.

De maneira sistêmica, a hemocromatose também é capaz de causar hiperpigmentação da pele (chamada de diabetes bronzeado), aranhas vasculares (por causa do fígado cirrótico), hipogonadismo (por acúmulo de ferro na hipófise, associado a amenorreia, impotência sexual, atrofia testicular e infertilidade), hipotireoidismo, dor abdominal, osteoporose, osteoartrite, artralgia e fadiga, sendo os dois últimos sintomas os mais frequentemente relatados^{15,16,4}.

Os sintomas e sinais tendem a estar ausentes durante as primeiras décadas de vida, especialmente na forma da doença associada a HFE, aparecendo por volta da terceira e quarta década de vida para homens e entre a quarta e quinta para mulheres, no período pós-menopausa⁶. Tal diferença é explicada pela menstruação como um fator de proteção, o que diminui a velocidade de acúmulo de ferro através da sua eliminação constante e resultando em sintomatologia mais branda¹⁶. Os tipos 2A e 2B de hemocromatose hereditária (ligados a HJV e HAMP, respectivamente) tendem a ter manifestações clínicas graves entre a primeira e terceira décadas de vida, incluindo fibrose e

câncer hepático, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca¹⁷.

O diagnóstico pode ter início por meio da dosagem sérica da saturação de transferrina ou da concentração de ferritina. Nesse sentido, os valores que corroboram com a hipótese de hemocromatose incluem: um nível de ferritina maior que 200mcg/L em mulheres ou 300 mcg/L em homens e/ou uma saturação de transferrina superior a 40% em mulheres e 50% em homens³. Considerando a presença das alterações laboratoriais supracitadas, pode-se solicitar teste genético, uma vez que a hemocromatose hereditária tipo 1 é causada por mutações do gene HFE. Dessa forma os testes genéticos devem averiguar a presença de mutações homozigóticas C282Y e H63D⁴. Sabe-se que esses testes genéticos são capazes de confirmar o diagnóstico de aproximadamente 90% dos casos da doença e em caso de confirmação torna-se preciso fazer a triagem dos parentes de primeiro grau dosando os níveis séricos de ferritina e pesquisar se há mutações no gene HFE³.

Cabe citar que o paciente pode apresentar testes negativos para sobrecarga de ferro nos alelos C282Y e H63D. Nesse caso pode-se considerar a hipótese de hemocromatose do tipo 2,3 e 4, entretanto não são recomendados testes genéticos adicionais como rotina⁴. Exames de imagem como radiografia, ressonância magnética e ecocardiografia podem ser utilizados para evidenciar lesões nos órgãos envolvidos, como presença de cardiomegalia e fibrose hepática⁴. Para avaliar a extensão do dano hepático, é possível realizar uma biópsia do fígado, recomendada em casos de elevação das enzimas hepáticas em pacientes diagnosticados com hemocromatose e/ou em pacientes com o nível de ferritina sérica maior que 1000mcg/L³.

V. CONCLUSÃO

É necessário entender que a HH não possui cura, e o tratamento gira em torno da retirada do excesso de ferro de forma constante. Cabe ao médico o cuidado específico em relação às lesões dos órgãos afetados e em muitos casos a recomendação do aconselhamento genético, para melhor compreensão da doença, do manejo, das complicações e tratamento precoce¹⁶.

Diante disso, a flebotomia, também conhecida como sangria terapêutica, é a principal conduta tomada na HH, descrita pela primeira vez há mais de 70 anos e usada até hoje. É um processo que realiza a retirada do sangue do paciente por meio de uma técnica semelhante à doação de sangue convencional. Esse tratamento visa alcançar uma concentração da ferritina sérica de 50 ng/mL até 100 ng/mL e aumentar a viscosidade sanguínea nas eritrocitoses, tomando cuidado e sempre monitorando a hemoglobina para não ficar menor que 11g/dL⁴. Esse procedimento

segue entre o período de coleta e a quantidade de sangue retirada de acordo com o paciente e sua porcentagem de ferro, objetivando a diminuição da fadiga, da letargia e da hiperpigmentação da pele causada pelo excesso de ferritina e alta taxa de saturação da transferrina sérica. Além disso, previne quadros hepáticos, complicações em casos de pacientes sintomáticos com danos aos órgãos sofridos pelo excesso de depósito do metal, e o gerenciamento e controle do diabetes, melhora na função cardíaca e dor abdominal¹⁸.

Em relação a dieta, ela pode ser mantida pois não há acréscimo exagerado no nível de ferro. Por outro lado, as suplementações que possuem vitamina C devem ser evitadas, já que o ácido ascórbico aumenta a absorção de ferro. Suplementações com o metal e consumo de álcool também devem ser evitados⁴.

Estudos mostram alguns procedimentos alternativos à flebotomia, que é o caso da eritrocitaférese e quelação. Sobre a primeira, corresponde a técnica que remove seletivamente as hemácias e devolve ao paciente alguns componentes, como proteínas plasmáticas, fatores de coagulação e plaquetas. A terapia é individualizada, sendo indicada principalmente para pacientes que sofrem de hipoproteinemia ou trombocitopenia^{16,3}. Já a quelação, satisfaz um tipo de tratamento farmacológico que envolve o sequestro de íons de ferro, que costuma ser usado em casos de hemocromatose eritropoiética ou em pacientes com alguma imunodeficiência. O deferasirox é o principal quelante de ferro, administrado por via oral, excreta o ferro por meio da urina e possui como efeitos colaterais desconfortos gastrointestinais e sintomas articulares. Outro exemplo de quelante utilizado, de custo mais elevado e menos eficaz em comparação ao deferasirox, é o deferoxamina (DFO) administrado por via subcutânea e possui como efeitos colaterais infecções por *Yersinia sp* e lesões retinianas^{3,19}.

Muito se discute sobre a possibilidade de doação desse sangue coletado durante a flebotomia terapêutica. A justificativa inclui a preocupação em relação a transmissão de certas infecções siderófilas, patógenos transmitidos pelo sangue e toxicidade do ferro não ligado a transferrina. Contudo, estudos apontam que o sangue de doadores HH não parece surtir riscos infecciosos transmissíveis em comparação ao controle²⁰.

De acordo com a Resolução - RDC Nº 222, DE 28 DE MARÇO DE 2018 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que regulamenta as boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde e de outras providências, a prática de flebotomia se encaixa no subgrupo A1 do grupo A de classificação dos resíduos de serviços de saúde, ou seja, fazem parte das bolsas transfusionais contendo sangue ou hemocomponentes rejeitadas por

contaminação ou por má conservação, ou com prazo de validade vencido, e aquelas oriundas de coleta incompleta, devendo ser acondicionadas em saco vermelhos de acordo com o Art.16. Após isso, deve ser descartado diretamente no sistema de coleta de esgotos, seguindo atentamente as normas estabelecidas pelos órgãos ambientais, gestores de recursos hídricos e de saneamento competentes. No Brasil, a doação de sangue retirado na flebotomia não é permitida.

Conclui-se, dessa forma, que a ferritina sérica é um achado clínico na hemocromatose hereditária, e também comumente encontrado em outras etiologias. Todas as mutações presentes na literatura parecem ter em comum a baixa penetrância para sobrecarga de ferro, o que cumila no acúmulo desse metal em tecidos que comprometem a homeostasia fisiológica do paciente²⁰. É imprescindível que, com testes diagnósticos apropriados, os pacientes com HH possam ser identificados com precisão e encaminhados para tratamento multiprofissional, com intuito de prevenir complicações futuras em órgãos-alvo.

REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996 Aug; 13(4): 399-408.
- Ganz T, Nemeth E. Heparidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Sep; 1823(9): 1434-43.
- Poter JL, Rawla P. Hemochromatosis. *StatPearls.* 2022. PubMed PMID: 28613612.
- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Aug; 114(8): 1202-1218.
- Kelley M, Joshi N, Xie Y, Borgaonkar M. Iron overload is rare in patients homozygous for the H63D mutation. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr; 28(4):198-202.
- Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Apr 5; 4: 18016.
- Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020 Jan 31; 105(2):260-272.
- Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood.* 2022 May 19; 139 (20): 3018-3029.
- Benyamin, B., Esko, T., Ried, J. et al. Novel loci affecting iron homeostasis and their effects in individuals at risk for hemochromatosis. *Nat Commun* 5, 4926 (2014).
- Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: pathophysiology and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2021 Aug; 42(8):640-656.
- Ganz T, Nemeth E. Heparidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Sep; 1823(9): 1434-43.
- Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Transl Gastroen terol Hepatol.* 2020 Apr 5; 5: 25.
- Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: gene tic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2006 Jun; 52(6): 950-68.
- Silva AMN, Rangel M. The (Bio) Chemistry of Non-Transferrin-Bound Iron. *Molecu les.* 2022 Mar 9; 27(6):1784.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011 Jul; 54(1):328-43.
- Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician.* 2013 Feb 1; 87(3): 183-90.
- Takami A, Tatsumi Y, Sakai K, Toki Y, Ikuta K, Oohigashi Y, Takagi J, Kato K, Takami K. Juvenile Hemochromatosis: A Case Report and Review of the Literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Aug 15; 13(8): 195.
- Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2015; 19(1): 187-98.
- Souto NLR, Pugliesi PR, Lopes ICR. Hereditary hemochromatosis: literature review. *Medical Journal of Minas Gerais.* 2016; 26.
- Murphree CR, Nguyen NN, Raghunathan V, Olson SR, DeLoughery T, Shatzel JJ. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Vox Sanguinis.* 2020 Feb 20; 115(4).