

# Hemocromatose hereditária e álcool: sinergismo patogénico – um caso clínico

## *Hereditary hemochromatosis and alcohol: pathogenic synergism – a clinical case*

Ricardo Vizinho\*, Carlota Girones\*\*, Rui Loureiro\*\*\*, João Namora§

### Resumo

Doente do sexo masculino, de 35 anos, com hábitos etanólicos acentuados, foi referenciado à consulta de Medicina Interna por moinha no hipocôndrio direito com vários meses de evolução e elevação das aminotransferases. Apresentava hiperpigmentação cutânea e valores muito elevados de ferritina. Por suspeita de hemocromatose, foi pedida genotipagem que documentou homozigotia H63D. A biopsia hepática revelou aspectos compatíveis com hemocromatose.

Após início de hemafereses periódicas a resposta clínica e laboratorial foi favorável. A homozigotia H63D não tem sido associada a hemocromatose clínica. Têm, no entanto, sido recentemente identificados casos em que esta mutação se associa a hemocromatose, nomeadamente quando existem factores que potenciam a sobrecarga de ferro.

Palavras chave: hemocromatose hereditária, homozigotia H63D.

### Abstract

A 35-year-old man with marked ethanolic habits was referred to Internal Medicine consultation because of right hypochondrial pain for several months and elevation of serum aminotransferases. Skin hyperpigmentation was observed and high ferritin values detected. Accordingly to the suspicion of hemochromatosis genotyping was performed and revealed an homozygotic H63D mutation. Hepatic biopsy showed signs of hemochromatosis. With therapeutic hemapheresis the patient had a favourable outcome. Homozygotic H63D mutation is not usually associated with hemochromatosis, but recently several cases have been detected, sometimes associated with other contributing factors to iron overload.

Key words: hereditary hemochromatosis, homozygotic H63D.

### Introdução

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença hereditária em que ocorre uma absorção anormal de ferro intestinal com a conseqüente acumulação excessiva do mesmo no organismo, provocando lesão tissular e disfunção de vários órgãos, levando frequentemente a cirrose hepática, diabetes mellitus, artropatia, hipogonadismo hipogonadotrófico, a hiperpigmentação cutânea e a doença cardíaca.<sup>1,2,3</sup>

A HH é a doença genética autosómica recessiva mais frequente nas populações de origem europeia, nomeadamente de origem celta. Semelhante incidência parece ocorrer em Portugal, onde se verifica uma maior prevalência na região norte.<sup>1,2,3,4</sup>

Foi pela primeira vez descrita, em 1865, por Trousseau, que seguiu um doente com diabetes mellitus, cirrose hepática e hiperpigmentação cutânea, a chamada “diabetes bronzada”. Em 1889, von-Recklinghausen descreve a doença com as principais características de fase avançada e identificou um pigmento contendo ferro no fígado cirrótico destes doentes, tendo denominado a doença de “Hemocromatose” por supor que o pigmento tivesse origem no sangue. Sheldon, em 1935, descreveu pela primeira vez o mecanismo fisiopatológico ligado ao metabolismo do ferro nesta doença e a natureza hereditária da mesma. Em 1977, Stevens faz referência à existência de um gene para a HH, localizado no cromossoma

\*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*Médico do Internato complementar de Medicina Interna

\*\*\*Médico do Internato Complementar de Gastrenterologia

§Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta

Recebido para publicação a 20.03.07

Aceite para publicação a 02.09.08

6, junto ao locus HLA-A, bem como à hereditariedade autosómica recessiva da doença. Finalmente, em 1996, Felder identificou um gene regulador da absorção de ferro, o gene HFE, localizado no braço curto do cromossoma 6 e as suas principais mutações C282Y e H63D. Sabe-se actualmente que a mutação C282Y é responsável pela maioria dos casos de HH, em homozigotia, e em menor percentagem em heterozigotia composta C282Y/H63D.

A grande estratégia em relação à HH passa pelo diagnóstico precoce, que se baseia fundamentalmente no estudo do metabolismo do ferro, na genotipagem e na biopsia hepática, bem como na instituição atempada de terapêutica adequada. Esta consiste em hemafereses periódicas e, em certos casos pontuais, pela terapêutica com desferrioxamina. O prognóstico é reservado para os casos em que a HH é detectada em fases avançadas. Em contrapartida, a esperança de vida é normal quando o diagnóstico é precoce, pelo que, a par do rastreio familiar já recomendado, se discute actualmente a necessidade do rastreio populacional a larga escala.

### Caso clínico

Doente do sexo masculino, 35 anos, raça branca, iniciou, cerca de seis meses antes, queixas de dor tipo moimha, localizada ao hipocôndrio direito, sem irradiação e sem outros sintomas acompanhantes, sem factores de alívio ou de agravamento. Recorreu ao médico de família, que detectou elevação da aspartatoaminotransferase (AST) 107 UI/L e da alaninoaminotransferase (ALT) 119 UI/L e esteatose hepática difusa, documentada por ecografia abdominal. Por estes motivos foi enviado à consulta de Medicina Interna.

Dos antecedentes pessoais salientava-se hipertensão arterial não controlada, hábitos tabágicos de 16 UMA e hábitos etílicos de 60 gramas de etanol por dia. Negava hábitos toxifílicos, contacto com tóxicos e terapêutica farmacológica em ambulatório. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

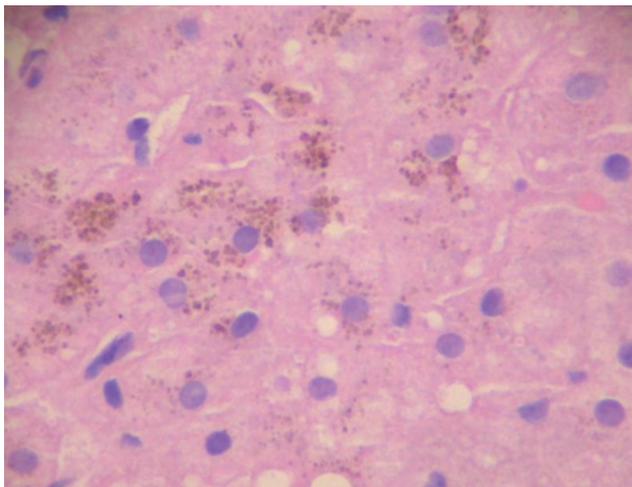
Na observação inicial constatou-se bom estado geral (índice de massa corporal 28), temperatura axilar 36,2°C, TA 137-71 mmHg, pulso 98/mn, rítmico, mucosas coradas e hidratadas e evidente hiperpigmentação cutânea nos antebraços, mãos, pernas, pés, sendo esta menos evidente na face. Não se encontravam adenomegalias, a auscultação cardiopulmonar não revelou alterações, o abdómen

era livre, indolor à palpação, sem organomegalias, os pulsos distais eram palpáveis e simétricos. O exame neurológico era normal.

A avaliação analítica inicial revelou: hemoglobina 17,2 gr/dl, hematócrito 48%, eritrócitos 4900000/mm<sup>3</sup>, volume globular médio 98,5 fL, leucócitos 8.600/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 61,9 - eosinófilos 1,9 - basófilos 0,1 - linfócitos 29,2 - monócitos 6,9%), plaquetas 202.000/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva <0,1 mg/dl, tempo de protrombina 78%, APTT 1,25, glicemia 182 mg/dl, ureia 33,2 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, ionograma sérico sem alterações, AST 107,1 UI/L, ALT 119,67 UI/L, fosfatase alcalina 50,4 mg/dl, gamaglutamiltranspeptidase 467,3 mg/dl, colesterol total 259 mg/dl, triglicéridos 188 mg/dl, sendo normais a electroforese das proteínas e a urina tipo II. O electrocardiograma e o telerradiograma torácico não revelaram alterações. Na ecografia abdominal continuava a evidenciar-se hepatomegalia homogénea, com aspectos de infiltração gorda difusa, sem sinais de litíase e sem ectasia das vias biliares.

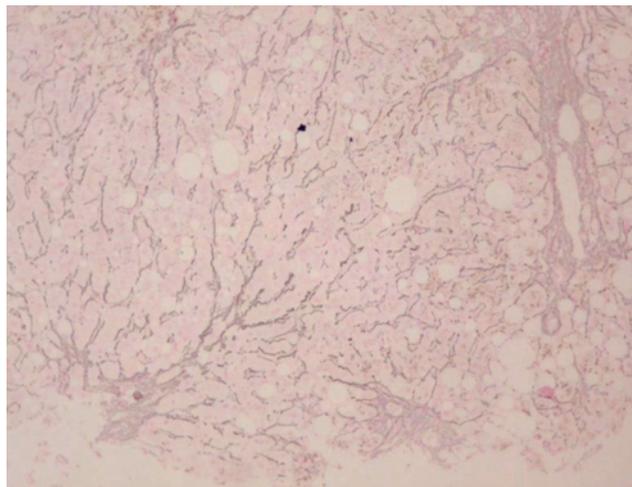
Apesar dos hábitos etanólicos, face ao quadro clínico e laboratorial que não parecia sugerir etiologia alcoólica, foi necessário investigar outras causas de doença hepática crónica. Nesse sentido, a serologia para hepatites A, B e C foram negativas, os doseamentos de alfa 1 antitripsina e de ceruloplasmina foram normais, tendo-se constatado ferro sérico 267 µg/dL, transferrina 199 mg/dL e ferritina 2151,3 ng/mL. O estudo de hepatite auto-imune demonstrou AMA, ASMA negativos, bem como imunolectroforese de proteínas séricas dentro da normalidade; o enzima conversor da angiotensina era também normal. Em face destes resultados as hipóteses diagnósticas foram hemocromatose, doença hepática crónica alcoólica, além de dislipidemia. Salienta-se também que a imunolectroforese das hemoglobinas era normal, descartando algumas anemias hemolíticas congénitas que poderiam acarretar sobrecarga de ferro.

Para a confirmação do diagnóstico procedeu-se a um curto internamento, durante o qual foi efectuado estudo genético para detecção de mutações do gene HFE e que veio a revelar homozigotia H63D, factor de risco para hemocromatose hereditária. Não apresentava mutação C282Y. Foi também efectuada biopsia hepática, a qual detectou aspectos compatíveis com hemocromatose, com fibrose significativa e esteatose hepática (Fig. 1, 2 e 3). Em contrapartida, a ressonância magnética nuclear apenas revelou altera-



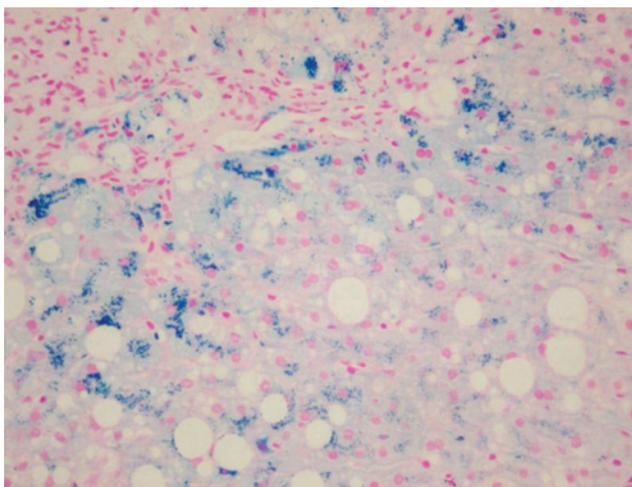
Fragmento de biopsia hepática com coloração de hematoxilina-eosina em que o pigmento de ferro cora inespecificamente a castanho.

FIG. 1



Fragmento de biopsia hepática com coloração de Pearls em que o pigmento de ferro cora a azul.

FIG. 3



Fragmento de biopsia hepática com coloração de Sweet, que cora a castanho as bandas fibróticas de colagénio.

FIG. 2



Imagem de ressonância magnética nuclear hepática que apenas revela aspectos de esteatose hepática.

FIG. 4

ções esteatóticas hepáticas, já conhecidas (Fig. 4). Os doseamentos hormonais (FSH, LH, prolactina, testosterona e função tiroideia) foram normais. Quer o ecocardiograma transtorácico, quer o electrocardiograma de 24 horas (Holter) não revelaram alterações.

Foi iniciada terapêutica com hemafereses periódicas, que resultou em progressiva melhoria clínica e normalização laboratorial, tendo passado a ser seguido nas consultas externas de Imuno-hemoterapia,

e de Gastreenterologia.

Paralelamente, foi iniciado o rastreio familiar, tendo-se detectado nos dois filhos do doente heterozigotia H63D simples.

### Discussão

A HH é a causa mais comum de sobrecarga grave de

## QUADRO I

## Classificação etiológica da hemocromatose hereditária (OMIM)

- Hemocromatose tipo 1 (OMIM 235200): HH ligada ao gene HFE (6p21.3)
- Hemocromatose tipo 2 (OMIM 602390): HH juvenil:
  - Tipo 2 A – HFE 2 A (1q21)
  - Tipo 2 B - (OMIM 606464): mutação no péptido hepcidina (HAMP) ou HFE 2B (19q13)
- Hemocromatose tipo 3 (OMIM 604720): receptor- 2 da transferrina (TFR2 ou HFE3, 7q22)
- Hemocromatose tipo 4 (OMIM 604653): HH autosómica dominante, mutação (SLC 11 A 3) do gene da ferroportina (2q32)

ferro no organismo. O substrato genético da doença, desde a descoberta em 1996 do gene HFE, tem sido alvo de profusa investigação, tendo-se identificado novos genes, suas mutações e diferentes formas de HH. A HH, no passado considerada uma doença monogénica, tem actualmente a sua heterogeneidade genética documentada.<sup>5</sup> O gene HFE interactua com o receptor da transferrina ligada ao ferro, diminuindo assim a sua absorção. Este mecanismo está alterado quando existem as mutações do gene HFE. Destas, como já foi referido, a causa mais frequente de HH é a mutação C282Y (em que a cistina substitui a tirosina na posição 282). Outra mutação frequente é a H63D (em que a histidina substitui o ácido aspártico na posição 63), sendo a S65C (em que a cisteína substitui a serina na posição 65) a mais rara mutação do gene HFE e também, a de importância mais controversa. Por outro lado, sabe-se actualmente que a hepcidina, péptido de 25 aminoácidos de origem hepática, parece ser a principal hormona envolvida no metabolismo do ferro, levando à retenção daquele pelo sistema reticuloendotelial e reduzindo a absorção de ferro. Conhecem-se já casos raros de HH ligados à mutação do gene HAMP que codifica a hepcidina, dando origem a uma forma de HH juvenil. Uma outra forma rara de HH juvenil está ligada a mutações do gene HJV, no cromossoma 1q, responsável pela produção de hemojuvelina (modeladora da expressão da hepcidina). Alguns casos foram também descritos de HH devida a mutações do gene codificador do receptor 2 da transferrina (TfR 2). Devido a estas novas des-

cobertas a classificação da HH foi variando, sendo a mais actual a classificação da Online Mendelian Inheritance in Man (*Quadro I*) que inclui as localizações cromossómicas.<sup>5,6</sup>

No caso clínico apresentado salienta-se que o doente se encontrava praticamente assintomático, referindo apenas frequentes episódios de moimha no hipocôndrio direito. Com efeito, a maioria dos doentes com HH não apresentam as queixas mais exuberantes e presentes na fase mais avançada de hemocromatose, relacionados com cirrose hepática, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e impotência ou alterações da libido. Na observação, constatou-se hiperpigmentação das áreas expostas da pele, observada em cerca de 90% dos casos de HH, e considerada como um dos sinais mais precoces da doença. A elevação das aminotransferases é manifestação que muitas vezes, mesmo na ausência de sintomas, leva à suspeição diagnóstica.<sup>1,2,3</sup>

Os níveis elevados de ferro sérico, ferritina e de saturação da transferrina orientaram para o diagnóstico. A saturação, quando superior a 62%, identifica 92% dos doentes com HH. Os níveis de ferritina, em regra, ultrapassam 500 mcg/L e, quando superiores a 1000 mcg/L, sugerem grave lesão hepática com fibrose. Actualmente é consensual que uma indicação formal para biopsia hepática são precisamente níveis de ferritina a partir destes valores.<sup>3,4,7</sup>

No doente em estudo, que apresentava níveis de ferritina superiores a 2000 mcg/L, a biopsia hepática foi muito sugestiva de hemocromatose com acentuada fibrose. Perante a suspeita, procedeu-se ao estudo dos órgãos habitualmente envolvidos nesta patologia. O estudo hormonal, nomeadamente o hipogonadismo hipogonadotrófico, que é frequente nesta doença, revelou valores normais. A maior parte dos casos de insuficiência cardíaca congestiva na HH é secundária a cardiomiopatia dilatada e, menos frequentemente, a cardiomiopatia restritiva. Apesar de não haver queixas de insuficiência cardíaca, foi efectuado ao doente ecocardiograma, que se encontrava dentro da normalidade. Outras alterações cardíacas que podem ocorrer na HH são as arritmias e alterações da condução, razão pela qual foi realizado electrocardiograma de 24 horas (Holter), também normal. O perfil glicémico durante o internamento, e sob dieta sem restrição de hidratos de carbono, descartou possível diabetes mellitus. A ausência de artralguas e de sinais inflamatórios articulares dispensou o estudo de eventual artropatia.

Salienta-se que, apesar da ressonância magnética nuclear hepática poder apresentar imagens muito típicas de HH, este exame tem baixa sensibilidade diagnóstica, o que justifica os aspectos inespecíficos apresentados no caso clínico. Não foi efectuado o índice hepático de ferro (IHF) já que foi possível dispor do estudo genético, que veio a revelar homozigotia H63D. De facto, em cerca de 15% dos casos de HH o IHF é inferior aos valores considerados diagnósticos, bem como algumas anemias hemolíticas ou situações de desferitropoiese podem apresentar IHF semelhantes aos esperados na HH. Por estes motivos o IHF não é, actualmente, considerado essencial para o diagnóstico.<sup>2,8,9,10</sup>

É sabido que esta mutação do gene HFE é frequente, provavelmente mais antiga que a mutação C282Y.<sup>11</sup> No entanto, a homozigotia C282Y é a causa mais prevalente de HH e, até há pouco tempo, havia a noção de que a homozigotia H63D não provocava HH clinicamente manifesta. No entanto, quando em heterozigotia composta C282Y/H63D, é responsável por casos de HH, geralmente mais ligeiros. Actualmente foram já detectados casos de homozigotia H63D associados a HH, sendo que, em alguns, coexistiam outros factores predisponentes para sobrecarga orgânica de ferro. Por este motivo, alguns autores chegam a considerar esta mutação como co-factor para hemocromatose.<sup>7,12</sup>

Como doenças que podem originar sobrecarga de ferro e associar-se a esta mutação estão as causas da chamada hemocromatose secundária, como algumas anemias hemolíticas congénitas, como a talassemia, a anemia sideroblástica, a hepatite crónica a vírus C (mas também a vírus B), a doença hepática crónica alcoólica, a esteato-hepatite não alcoólica, a porfíria cutânea tarda e a secundária ao shunt-portocava.<sup>1,2,3,11,13</sup> No caso do doente era evidente a coexistência de homozigotia H63D e a doença hepática alcoólica, associação esta seguramente responsável pelo quadro de hemocromatose.

A terapêutica da HH tem por base a realização de hemafereses periódicas, com o objectivo de se atingir valores de saturação da transferrina inferior a 50% e níveis de ferritina sérica inferiores a 50 ng/ml, se possível 20 ng/ml. A terapêutica quelante com desferrioxamina é menos eficaz, mais dispendiosa e deve ser reservada para casos pontuais em que a hemaferese esteja contra-indicada ou mal tolerada.<sup>1,2,3,5</sup>

As principais causas de morte na HH são a doença

cardíaca (30%), a cirrose hepática (25%) e o carcinoma hepatocelular (30%).<sup>1</sup> O factor prognóstico mais importante é a ausência de fibrose hepática, já que, neste caso, a sobrevida, sob tratamento, é normal. Por este motivo é da maior importância a precocidade do diagnóstico e o rastreio familiar. Como o doente apresentado evidenciava na biopsia hepática fibrose acentuada, impunha-se a vigilância clínica e laboratorial, para detecção precoce de carcinoma hepatocelular. ■

## Bibliografia

1. Powell LW. Hemochromatosis in Harrison's Principles of Internal Medicine, 16 th Ed, Mc Graw-Hill 2005: 2298-2303.
2. Drobnik J, Schwartz RA. Hemochromatosis. Emedicine July 21, 2005.
3. Sfeir HE, Klachko DM. Hemochromatosis. Emedicine June 8, 2005.
4. Fraga J, Pinho R. Hemocromatose in Diagnóstico em Hepatologia. 2004 Permanyer Portugal: 65-72.
5. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – A New look at an Old Disease. N Engl J Med 2004; 350: 2383-2397.
6. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. N Engl J Med 2005; 352: 1741-1744.
7. Tavill AS. Diagnosis and Management of Hemochromatosis. Hepatology 2001; 33 (5): 1321-1328.
8. O'neil J, Powell L. Clinical Aspects of Hemochromatosis. Semin Liver Dis 2005; 25(4): 381-391.
9. Mc Carthy GM et al. Hereditary hemochromatosis: a common, often unrecognized genetic disease. Cleveland clinical Journal Med 2002; 69 (3): 224-237.
10. Ayoub W, Martin P, Tran T. Hereditary Hemochromatosis. Medscape General Medicine 2003; 5 (2).
11. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC., e tal. Hemochromatosis and Iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med 2005; 352: 1769-1778.
12. Brissot P. Hemochromatosis. Orphanet Encyclopaedia, Oct 2003.
13. Martins R, Picanco I, Fonseca A et al. The role of HFE mutations on iron metabolism in beta-thalassemia carriers. J Hum Genet 2004; 49 (12): 651-655. (abstract)