Hemocromatose Hereditária: investigação do tipo raro em paciente com história familiar de 4 parentes de 1º grau com hepatopatia grave - Relato de Caso

Hereditary Hemochromatosis: rare investigation in a patient with a Family history of 4 firts-degree relatives with severe liver disease – Case Report

DOI:10.34117/bjdv7n8-019

Recebimento dos originais: 03/07/2021
Aceitação para publicação: 03/08/2021

Viviane Lozano Espasandin
Endereço: Av. Ayrton Senna, 3.383 - Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, 22775-002.
E-mail: vivianelozano@yahoo.com

Larissa Carvalho das Chagas
Endereço: Av. Ayrton Senna, 3.383 - Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, 22775-002.
E-mail: lariichagas@hotmail.com

Camilla de Paula Cardoso
Endereço: Av. Ayrton Senna, 3.383 - Barra da Tijuca, Rio de Janeiro - RJ, 22775-002.
E-mail: camillacardoso.fisio@gmail.com

RESUMO
A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética do metabolismo do ferro caracterizada pelo aumento da absorção intestinal e acúmulo progressivo do mineral em diferentes regiões do organismo. O excesso de ferro gera dano tecidual e fibrose com lesão irreversível e comprometimento funcional de vários órgãos. Existem diversos tipos de HH, sendo a associada ao gene HFE a mais comum. Outros tipos são considerados raros, não tendo relato de investigação no Brasil. Os sintomas mais comumente referidos são fadiga, artralgia/artrite, dor abdominal, diminuição da libido ou impotência e perda de peso. Frequentemente, se observa hepatomegalia, esplenomegalia e artropatia. O diagnóstico inclui exames laboratoriais, genotipagem, exames de imagem e histopatológico. O tratamento consiste na redução dos níveis de ferro no organismo e tem como principal objetivo evitar danos irreversíveis devido a sua sobrecarga nos órgãos. Neste trabalho será relatado o caso raro de uma paciente com manifestações clínicas, exames laboratoriais e de imagem para hemocromatose, com história familiar importante de hepatopatia e teste genético negativo.

Palavras-Chave: Hemocromatose Hereditária, Sobrecarga de Ferro, Cirrose Hepática, Ferritina.

ABSTRACT
Hereditary Hemochromatosis (HH) is a genetic disease of iron metabolismo characterized by increased intestinal absorption and progressive accumulation of the mineral in different regions of the body. Excess iron generates tissue damage and fibrosis with irreversible injury and functional impairment of various organs. There are several types

of HH, the most common HFE gene associated with it. Other types are considered rare, with no report of investigation in Brazil. The commonly reported symptoms are fatigue, arthralgia/arthritis, abdominal pain, decreased libido or impotence and weight loss. Hepatomegaly, splenomegaly and arthropathy are often observed. Diagnosis includes laboratory tests, genotyping, imaging and histopathological. Treatment consisto f reducing iron levels in the body and it's main objective is to avoid irreversible damage due to it's overload in the organs. In this work will be reported the rare case of a patient with clinical manifestations, laboratory and imaging tests of hemochromatosis, with an importante family history of liver disease and negative genetic testing.

Keywords: Hereditary Hemochromatosis, Iron Overload, Liver Cirrhosis, Ferritin.

1 INTRODUÇÃO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética do metabolismo do ferro caracterizada pelo aumento da absorção intestinal e acúmulo progressivo do mineral no organismo. O seu excesso gera dano tecidual, fibrose com lesão irreversível e comprometimento funcional de vários órgãos, sendo o fígado, pâncreas e coração os mais comumente afetados[1]. O principal regulador da absorção do ferro é a proteína hepcidina, na qual inibe a ferroportina - proteína exportadora de ferro dos enterócitos e dos macrófagos. Um problema na expressão do gene da hepcidina ou na sua função, bem como em outras proteínas envolvidas no metabolismo do mineral, condicionam a maioria dos tipos da doença [2]. Assim, pode ser classificada como tipo I, tipo II ou Juvenil, subdividida em tipo IIA por alteração na hemojuvelina e IIB quando na hepcidina. Ainda pode ser do tipo III quando há alteração no gene do receptor da transferrina e tipo IV quando há mudança na expressão do gene da ferroportina[3].

Na hemocromatose, a regulação da absorção intestinal do ferro dietético é anormal, levando ao acúmulo de 0,5 a 1,0g/ano, principalmente no fígado. A doença tipicamente se manifesta após a quantidade ser maior ou igual a 20g. O ferro em excesso é diretamente tóxico para os tecidos pelos seguintes mecanismos: (1) peroxidação de lipídeos por reações de radicais livres catalisadas pelo ferro; (2) estimulação da formação de colágeno por ativação das células estreladas hepáticas e (3) interação de espécies reativas de oxigênio e do próprio mineral com o DNA, provocando lesão celular letal ou predisposição ao carcinoma hepatocelular, uma das complicações mais relevantes da patologia, apresentando um risco de desenvolvimento cerca de vinte vezes a mais nos portadores [2,4].

A expressão fenotípica e a gravidade da HH são variáveis e parecem depender de uma interação complexa de defeito genético, idade, sexo e influências ambientais como ferro na dieta, extensão da perda por outros processos e presença de outras doenças e toxinas como, por exemplo, o álcool[5]. Clinicamente, a HH é bastante diversificada e depende do acúmulo insidioso do mineral, que ocorre lenta e firmemente por várias décadas. A maioria dos pacientes se torna sintomático entre trinta e cinquenta anos de idade, sendo as manifestações clínicas observadas em mulheres cinco a dez anos após os homens devido à lactação e às perdas fisiológicas de sangue que ocorrem durante a menstruação e a gravidez[4]. Os sintomas mais comumente referidos são fadiga, artralgia/artrite, dor abdominal, diminuição da libido ou impotência e perda de peso. Os sinais clínicos mais frequentes no diagnóstico são hepatomegalia, esplenomegalia e artropatia[4]. Com o decorrer do tempo, se não houver tratamento adequado, outros sinais e sintomas podem se somar, tais como fibrose portal, cirrose e insuficiência hepática, adelgaçamento e hiperpigmentação da pele, hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes mellitus, hipotireoidismo e hipoparatireoidismo[6]. Além disso, o comprometimento cardíaco é uma das principais complicações da sobrecarga do mineral[7].

O diagnóstico de HH inclui uma anamnese detalhada, exame físico e diagnóstico laboratorial de sobrecarga de ferro como: concentrações séricas de ferritina, transferrina, ferro sérico e saturação da transferrina ou capacidade total de ligação de ferro com a investigação de mutações no gene HFE (C282Y, H63D e S65C) [4, 8]. Também pode ser realizada biópsia hepática e, mais recentemente, a ressonância magnética nuclear (RMN), na qual se tornou um importante instrumento no diagnóstico por ser um método não invasivo que permite medir indiretamente o conteúdo de ferro em diferentes órgãos [9].

O objetivo principal no tratamento da HH é identificar os pacientes com a doença anteriormente à lesão final do órgão e iniciá-lo por meio da depleção de ferro antes que sejam causados danos irreversíveis[10]. O procedimento terapêutico consiste na redução dos níveis de ferro no organismo, mais comumente realizado por flebotomia, porém pode ser indicada a associação de eritrocitaférese e eritropoietina, além do uso de quelantes de ferro para pacientes intolerantes à terapia mais comum. Outro método de tratamento é a orientação nutricional[4, 10].

Sendo assim, o objetivo do artigo é apresentar o caso de uma mulher de 48 anos com história de hepatopatia crônica por depósito de ferro, confirmada por exames de imagem, junto à ferritina elevada identificada no exame laboratorial e uma história familiar importante com quatro parentes de 1º grau com o mesmo quadro clínico. Por fim,

é de extrema importância o estudo da HH para que possa ser reconhecida de forma precoce e, assim, contribuir para a sobrevida do paciente, visto que se descoberta nas fases iniciais, a patologia pode ser controlada e os riscos de complicações minimizados.

2 OBJETIVO

Apresentar um caso de Hemocromatose Hereditária, de tipo raro, em paciente com importante histórico familiar de doença hepática com investigação genética negativa e evidência de sobrecarga de ferro em exames laboratoriais e de imagem.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho se trata de um relato de caso de cunho observacional. A busca de artigos foi realizada através das bases de dados PubMed, Scielo, BVS. Foram selecionados artigos em português e inglês, no intervalo de publicação de 2000 a 2020 e excluídos aqueles que não apresentaram metodologia adequada. As informações da paciente foram obtidas por meio da análise de prontuário sendo coletados a história clínica, exame físico e exames complementares efetuados.

4 RELATO DE CASO

Mulher, 48 anos, hipertensa, hipotireoidea, em acompanhamento ambulatorial por apresentar dor abdominal em hipocôndrio direito e astenia. Nega alergias, outras comorbidades e cirurgias prévias. Nega etilismo e tabagismo. Evacuação sem alteração. História familiar de mãe e três irmãos falecidos por câncer hepático e cirrose, respectivamente. Um dos irmãos falecido recentemente, por cirrose descompensada, apresentava ferritina: 1.237 ng/mL, índice de transferrina: 83%, ferro: 186 µg/mL e aminotransferases elevadas.

No primeiro momento, foi solicitado exames laboratoriais cujos os resultados foram com hemograma completo sem alteração; plaquetas: 173.000/mm^3; reticulócitos: 1,3%; ferritina: 3.589 ng/mL; índice de transferrina: 53%; ferro: 138 µg/mL, TSH: 0,95 mUI/L; TGO: 146 U/L; TGP: 87 U/L; FA: 111 U/L; GGT: 226 U/L; Bilirrubina direta: 0,4 mg/dL; Bilirrubina indireta: 0,5 mg/dL; α1-antitripsina: 17,4 mg/dL; Cobre:159 mg/dL; Ceruoplasmina: 23 mg/dL; Eletroforese proteína e FAN negativos. Sorologias para hepatite B e C, anticorpos anti-LKM1, anti-músculo liso e anti-mitocôndria negativos. Anti-HAV IgG positivo. Elastografia hepática evidenciando fibrose (F4) na Escala de METAVIR.

No retorno à consulta, repetiu os exames laboratoriais e realizou a endoscopia digestiva alta, na qual identificou gastrite. Os outros resultados foram: TAP: 94%; ferritina: 1.030 ng/mL; índice de transferrina: 48%; ferro: 118 µg/mL; alfa-fetoproteína: 12,4 ng/mL; TGO: 48 U/L; TGP: 43 U/L; FA: 119 U/L; GGT: 275 U/L; Bilirrubina direta: 0,3 mg/dL; Bilirrubina indireta: 0,3 mg/d; albumina: 4,1 g/dL; globulina: 3,6 g/dL. Genotipagem negativa para C282Y, H63D e S65C. Ultrassonografia e Tomografia Computadorizada sem contraste de abdome com hepatopatia crônica identificada. Ressonância Nuclear Magnética evidenciou sobrecarga de ferro no fígado e baço e presença de esteatose. Ainda no fígado foi observado a hepatopatia crônica associada à múltiplos pequenos nódulos sideróticos.

A conduta terapêutica escolhida foi a realização de flebotomias, objetivando a redução da ferritina sérica.

5 DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Hemocromatose Hereditária (HH) é definida como um distúrbio genético de sobrecarga de ferro caracterizado por absorção excessiva que ocorre por deficiência da proteína hepcidina ou redução na ligação hepcidina-ferroportina [3, 10]. Trata-se de uma patologia que dificilmente será diagnosticada antes dos 20 anos de idade devido ao estoque de ferro tender a ser mais reduzido. Assim, a sintomatologia, na maior parte dos casos, é mais prevalente entre os 40 e 50 anos de idade. Além disso, embora o gene defeituoso seja igualmente distribuído entre os sexos, a maioria dos estudos tem identificado mais homens acometidos que mulheres, o que pode ser explicado pelas perdas fisiológicas de ferro por meio do período menstrual e gestações[11]. Vale ressaltar também que a prevalência relacionada ao sexo e à idade varia de acordo com os tipos de HH e que há condições capazes de acelerar a progressão da doença como o sexo masculino, consumo excessivo de bebida alcoólica, hepatites B e C, anemia hemolítica crônica, sobrecarga de ácido ascórbico e consumo em excesso de medicamentos com ferro [4].

A forma mais comum de hemocromatose ocorre por mutações homozigóticas, especificamente, a mutação C282Y no gene HFE, que codifica a proteína da HH. Já as formas não-HFE ocorrem pelas mutações no gene da hepcidina (HAMP), hemojuvelina (HJV) ou receptor-2 de transferrina (TfR2) e tendem a ser mais raras. Alterações no gene da ferroportina-1 (FPN1), por sua vez, que impedem a ligação da hepcidina-ferroportina, também podem causar hemocromatose[3]. Essas mudanças hereditárias levam ao acúmulo

progressivo do ferro nas células parenquimatosas especialmente do fígado, pâncreas e coração. Com a evolução, pode-se observar danos estruturais e funcionais aos órgãos comprometidos [8].

Um estudo realizado em 2006 pela Universidade Federal de São Paulo, percebeu que oito pacientes com HH tinham mutações C282Y, H63D e/ou S65C no gene HFE. O resultado mostrou que três pacientes eram homozigotos para mutação C282Y, um heterozigoto composto (C282Y/H63D), um heterozigoto para C282Y e três não apresentavam as mutações pesquisadas. A conclusão do trabalho, portanto, foi sobre a raridade da doença e a dificuldade pela heterogeneidade genética causada pela miscigenação presente no país[5]. Além disso, não foi verificado, até o momento, pesquisas nos genes HJV, HAMP, TfR2 e SLC40A1 no Brasil [7]. A partir desses dados, tem-se a hipótese de que a paciente referida do relato de caso, pode estar dentre os indivíduos aos quais não foi possível pesquisar os genes por meio da genotipagem devido à dificuldade encontrada no país para a realização do mesmo. Essa tese é corroborada pela clínica sugestiva de depósito de ferro no organismo evidenciada em laboratório e imagem junto a forte história familiar de hepatopatia e uma genotipagem negativa para C282Y, H63D e S65C.

Há quatro fatores que justificam a fisiopatologia da HH: (1) aumento da absorção da dieta com alimentos contendo ferro a nível intestinal, (2) diminuição da expressão do hormônio hepcidina, (3) alteração da função da HFE e (4) lesão tecidual e fibrinogênese induzidas pelo ferro[12]. Sabendo disso, o principal mecanismo de toxicidade do íon está relacionado com sua forma livre[7], ou seja, quando a transferrina excede a sua capacidade de saturação, ocorre a liberação de ferro livre na corrente sanguínea formando hemossiderina, que em excesso nos macrófagos e nas células do fígado, pâncreas, coração, pele, glândulas endócrinas entre outros órgãos, causa hipotrofia e fibrose. Por fim, terá como resultado a indução de cirrose, diabetes, insuficiência cardíaca e hipogonadismo[13].

O órgão mais afetado é o fígado, onde a sobrecarga de ferro provoca a peroxidação de lipídios nos hepatócitos, gerando danos ou morte hepatocelular. As células de Kupffer são ativadas por substâncias provenientes das próprias células hepáticas danificadas pela sobrecarga e liberam citocinas pró-fibrinogênicas, induzindo as células estreladas, por sua vez, a liberar colágeno em excesso, causando a fibrose[13].

A hemocromatose pode apresentar uma clínica variável, pois depende do órgão afetado e do tipo da patologia, mas geralmente, quando a doença se manifesta, o sintoma

mais proeminente é a fadiga crônica[11]. A artralgia causada por monoartrite aguda ou crônica, oligoartrite ou poliartrite também podem estar presentes. A artrite geralmente é simétrica, e quando acomete as articulações da segunda e terceira metacarpofalangeanas e dos tornozelos, é fortemente sugestiva de HH[11, 14, 15]. A suspeita de artropatia hemocromática ocorrerá quando estiver diante de um quadro clínico de osteoartrite em indivíduos menores de 40 anos de idade[11].

Podem ainda ocorrer sinais dermatológicos, inicialmente, com hiperpigmentação cutânea e, posteriormente, xerodermia, alterações de coloração e formato nas unhas (esbranquiçadas, planas e coiloníqua)[14]. O melanoderma é mais proeminente na face, pescoço, dorso das mãos, faces extensoras do antebraço, região genital e nas cicatrizes, caso estas estejam presentes. O depósito de hemossiderina será responsável pelas alterações nas glândulas sudoríparas.

Quando a sobrecarga de ferro acomete o fígado, o principal achado clínico será a hepatomegalia. Em virtude do aumento, pode haver dor abdominal de caráter crônico na região epigástrica e/ou no hipocôndrio direito pela distensão da cápsula hepática [4, 14].

Outro órgão acometido é o pâncreas. O ferro ao se depositar nas células β-pancreáticas pode originar diabetes mellitus em 30 a 60% dos casos, sendo 70% dos indivíduos, portadores de HH avançada, caracterizados como insulinodependentes. Assim, haverá uma resistência insulínica e uma diminuição na produção desse hormônio. Já foi descrito na literatura que a diabetes, por si só, gera um pior prognóstico [11, 16]. No coração, por sua vez, já foi observado distúrbios no ritmo cardíaco, sendo as extrassístoles ventriculares mais frequentes. Todavia, ainda, há relatos de taquicardias ventriculares e supraventriculares, fibrilação ventricular e bloqueios em diferentes graus [11, 17]. Pode ser achado também, em fases tardias, a insuficiência cardíaca congestiva com dilatação ventricular bilateral.

Além disso, quando glândulas endócrinas são afetadas significativamente, tem-se como consequência o hipogonadismo hipogonadotrófico, hipertireoidismo ou hipotireoidismo[18] e hipoparatireoidismo[6]. As principais manifestações relacionadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico serão: diminuição da libido, impotência, amenorreia, atrofia testicular, ginecomastia e queda de pêlos corporais. Isso acontece devido ao acúmulo de ferro na hipófise e hipotálamo[7].

Em resumo das manifestações clínicas referentes ao caso, a paciente apresentava apenas dor no hipocôndrio direito, astenia e hipotireoidismo associado, que são compatíveis com as relatadas na literatura.

A classificação da HH é baseada na associação com a mutação de HFE. Sendo assim, os tipos Ia, Ib e Ic estão relacionados a alterações de HFE enquanto IIa, IIb, III e IV não apresentam relação (Tabela 1). Além disso, pode existir o tipo miscelânea, no qual envolve condições mais raras como aceruloplasminemia, mutação da ferritina e atransferrinemia.

Tabela 1: Classificação de Hemocromatose Hereditária.

Classificação	Gene envolvido	Herança	Função proteica	Manifestação clínica
Tipo IA	HFE (C282Y)	AR	Envolve a síntese de hepcidina via BMP6, interação com TFR1	Artropatia, hiperpigmentação cutânea, diabetes mellitus, disfunção endócrina, cardiomiopatia e hipogonadismo.
Tipo IB	HFE (C282Y e H63D)	AR	Envolve a síntese de hepcidina via BMP6, interação com TFR1	Artropatia, hiperpigmentação cutânea, diabetes mellitus, disfunção endócrina, cardiomiopatia e hipogonadismo.
Tipo IC	HFE (S65C)	AR		Possível elevação de ferro sérico e ferritina, nenhuma evidência de depósito de ferro nos tecidos.
Tipo IIA	HJV (Hemojuvelina)	AR	Envolve a síntese da hepcidina	Início precoce < 30 anos, hipogonadismo e cardiomiopatia são predominantes.
Tipo IIB	HAMP (Hepicidina)	AR	Diminuição da regulação do efluxo e ferro nos enteróticos	Início precoce < 30 anos, hipogonadismo e cardiomiopatia são predominantes.
Tipo 3	TFR2 (repector-2-transferrina)	AR	Envolve a síntese de hepcidina e a interação com a transferrina	Artropatia, hiperpigmentação cutânea, lesões hepáticas, diabetes mellitus, disfunção endócrina, cardiomiopatia e hipogonadismo
Tipo 4A	SLC40A1 (Perda da função da ferroportina)	AD	Exportação do ferro duodenal	Maior deposição de ferro no baço, anemia, menor tolerância à flebotomia
Tipo 4B	SLC40A1 (ganho da função da ferroportina)	AD	Resistência à hepcidina	Fadiga, artralgias

AR: Autossômico recessivo; AD: autossômico dominante; FPN: ferroportina; HAMP: proteína antimicrobiana hepática. Fonte Adaptada: ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis, 2019.

Diante da história familiar do caso citado, com quatro irmãos manifestando a mesma apresentação clínica e laboratorial, pode-se afirmar que a característica da herança genética é autossômica dominante visto que não há relação com o sexo e todos os irmãos são acometidos. Os tipos de caráter dominante podem afetar ambos os sexos e qualquer

faixa etária entre 10 a 80 anos[1]. Além disso, o fato da genotipagem ser negativa para os genes mais comuns pesquisados (C282Y, H63D e S65C) só fortalece a hipótese diagnóstica.

A maioria dos pacientes com hemocromatose é diagnosticada por acaso ou por meio de triagem familiar, uma vez que os sintomas costumam aparecer mais tardiamente. Assim, o diagnóstico clínico é baseado na documentação do aumento dos estoques de ferro, evidenciado pelos níveis elevados de ferritina sérica. Os marcadores de ferro sérico também são solicitados e são precisos, pois, podem estar alterados mesmo que o indivíduo seja assintomático e sem evidência de fibrose hepática presente[19].

É válido ressaltar que existem grupos de alto risco que devem ser direcionados para avaliação, como aqueles com histórico familiar de HH, com suspeita de envolvimento de órgãos, com detecção casual de anormalidades bioquímicas e/ou radiológicas sugestivas da possibilidade de sobrecarga. É recomendado que todos os pacientes com função hepática anormal tenham estudos de ferro realizados em algum momento de sua avaliação clínica[19].

A primeira etapa do diagnóstico consiste em verificar a saturação de transferrina sérica (ST). Trata-se de um marcador fenotípico comum de hemocromatose que pode estar presente antes da expansão das reservas de ferro no organismo - indicada pela elevação de ferritina sérica[20]. Embora um valor de ST de 45% seja frequentemente escolhido por sua alta sensibilidade na detecção de homozigotos C282Y, ele tem uma especificidade mais baixa e um valor preditivo positivo em comparação com valores de corte mais altos. O valor de corte de 45% também identificará pessoas com sobrecarga secundária de ferro, bem como alguns heterozigotos C282Y, e esses casos exigirão uma avaliação mais aprofundada[19]. Se houver forte suspeita de hemocromatose e a saturação de transferrina inicial estiver dentro da faixa normal, é recomendado repetir o exame.

A ferritina sérica (FS), se constantemente elevada, está associada à presença de sinais e sintomas clínicos relacionados à sobrecarga de ferro. Dessa forma, a anamnese detalhada e o exame físico são fundamentais para a avaliação da presença e da intensidade dos possíveis sinais e sintomas, como por exemplo, astenia crônica, impotência, artralgia, hiperpigmentação da pele, hepatomegalia, diabetes, osteopenia, miocardiopatia. Devem ser considerados também, o sexo, a idade e o tipo de comprometimento (hepático ou extra-hepático)[4]. No entanto, por ser um reagente de fase aguda, que se encontra elevado em casos infecciosos, inflamatórios e de malignidade, ela não deve ser considerada isoladamente, uma vez que apresenta uma elevada taxa de falsos positivos[19]. A paciente

além de apresentar valores altos de saturação de transferrina, sendo no primeiro momento de 53%, e posteriormente de 48%, tem uma ferritina que se mantém elevada em torno de 1.000 ng/mL associada a astenia crônica e dor abdominal.

Além disso, a FS ajuda a estimar a magnitude da sobrecarga. Isso é feito com a verificação do seu nível: leve (<500 ng/mL), médio (500 a 1.000 ng/mL) e grave (>1.000 ng/mL). A probabilidade de complicações clínicas graves aumenta com os níveis >1.000 ng/mL [21, 22, 23]. De acordo com a literatura, FS <1.000 ng/mL é um preditor preciso para a ausência de cirrose, independentemente da duração da doença. Um nível sérico >1.000 ng/mL com elevação de aminotransferases e uma contagem de plaquetas <200 × 10^9 / L presumem a presença de cirrose em 80% dos casos homozigotos C282Y [19].

Com os exames laboratoriais alterados, a próxima etapa é realizar o teste genético de HFE para confirmar o diagnóstico. A análise inicial da mutação HFE deve avaliar polimorfismos da C282Y e H63D. Exames para mutações mais raras associadas ao HFE (por exemplo, mutações da transferrina-2) podem ser considerados em pacientes sem a mutação C282Y, cujo excesso de ferro tenha sido documentado por medição direta (biópsia hepática ou ressonância nuclear magnética), e nos quais, outros distúrbios hepáticos e hematológicos tenham sido excluídos [24]. A constatação de sobrecarga de ferro em indivíduos sem mutação do gene HFE é pouco frequente; nesse caso, se o paciente tiver menos de 30 anos, é mais provável a existência de mutação no gene da hemojuvelina ou da hepcedina, tornando-se necessário, portanto, o estudo desses genes. Se o paciente tiver mais de 30 anos, é bastante provável que haja mutação no gene da ferroportina ou do receptor-2 da transferrina [4].

O diagnóstico pode ser confirmado por meio da biópsia hepática, quando a análise qualitativa por método histoquímico, por meio da coloração do ferro não hemínico, com o azul da Prússia (Reação de Perls), detecta a presença de siderose hepática em grau III/IV; também pode ser por meio da análise quantitativa do conteúdo hepático de ferro, e para isso se utiliza a espectroscopia de absorção atômica, ou a espectrometria de massa, que demonstra valores superiores a 3 mg/g de tecido hepático seco. Apesar de ser um método invasivo, a biópsia hepática é precisa tanto para avaliar a intensidade e a extensão do processo inflamatório hepático, como para detectar a presença de cirrose; por isso, esse procedimento é indicado para pacientes com sorologia reagente para vírus B ou C da hepatite e para indivíduos homozigotos para a mutação C282Y com mais de 40 anos e/ou alanina aminotransferase elevada e/ou FS > 1.000 ng/ml. Na ausência desses três fatores,

o risco de fibrose hepática é mínimo, enquanto que, na presença de dois ou três, o risco é grande e esse quadro tem impacto no prognóstico do paciente[4].

Mais recentemente, o exame de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) tornou-se um importante aliado para o diagnóstico da sobrecarga de ferro, porque é um método não invasivo que permite a quantificação indireta do conteúdo de ferro em diferentes órgãos; o método está validado tanto nos EUA quanto na Europa, sendo atualmente o exame preferencial para complementar o diagnóstico e o acompanhamento de pacientes com sobrecarga de ferro transfusional [4].

É importante realizar o rastreamento familiar em parentes de primeiro grau de indivíduos com suspeita de HH. Dessa maneira, é recomendado a realização de testes bioquímicos (saturação de transferrina e ferritina) e se o caso índice tiver a mutação identificada, se aconselha também a realização dos testes genéticos[1].

Embora não tenha sido descrita a realização de biópsia hepática, há achados de sobrecarga de ferro por meio de método não invasivo, com presença de múltiplos nódulos sideróticos no fígado, sendo evidenciada a presença de cirrose concomitantemente e o depósito de ferro no baço. Dessa maneira, a RNM foi essencial para complementar o diagnóstico.

O rastreio familiar foi realizado e, com isso, foi visto que o irmão falecido mais recentemente por descompensação da cirrose, apresentava o mesmo quadro clínico com ferritina acima de 1.000 ng/ml.

No que tange o tratamento, a flebotomia é, ainda, a principal escolha para a remoção do ferro na hemocromatose associada a HFE, independentemente de ser assintomático ou sintomático. Contudo, quando se trata da não associada a HFE, deve ser levado em conta se há presença de lesões graves. Assim, nesse caso, quando há dano hepático significativo pode administrar quelante via oral como adjuvante à flebotomia[14].

A flebotomia não é utilizada em todos os casos que têm ferritina sérica elevada, pois, de acordo com alguns estudos, pacientes sem homozigose C282Y nem sempre terão a sobrecarga de ferro[14]. Com isso, segundo o ACG Clinical Guideline[10] publicado no ano de 2019 pelo The American Journal of Gastroenterology, o tratamento deve ser iniciado nos indivíduos homozigotos C282Y que apresentam ferritina sérica elevada (homens: 300 ng/ml e mulheres: 200 ng/ml) e transferrina sérica maior ou igual a 45%. Aqueles que têm valores normais de ferritina sérica devem passar apenas por monitoramento periódico por meio das aminotransferases hepáticas e da ferritina. No entanto, pacientes que apresentam um valor sérico de ferritina maior ou igual a 1.000 ng/ml, mesmo que não

haja lesão de órgão-alvo no momento do diagnóstico, ainda é recomendado seguir a conduta terapêutica, já que 13% a 35% dos homens e 16 a 22% das mulheres terão progressão da doença.

O principal objetivo dessa terapia, portanto, é a prevenção do desenvolvimento de cirrose hepática avançada, pois foi observado melhora[25]. Entretanto, outros benefícios também foram encontrados e relatados na literatura como a redução da mortalidade de eventos cardiovasculares e extra-hepáticos associados ao câncer, melhora na fadiga e na qualidade de vida, diminuição da hiperpigmentação cutânea e a necessidade de insulina nos diabéticos ao retirar o ferro acumulado do organismo precocemente[10, 26].

A respeito dos quelantes de ferro, geralmente, são usados como um tratamento adjuvante ou como um tratamento alternativo em casos raros e especiais de HH, quando a flebotomia é contraindicada clinicamente, seja por condições de acesso venoso ou pela refratariedade, ou quando este próprio método terapêutico é capaz de acarretar danos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e anemia grave[10,27].

A eritrocitaférese é uma alternativa terapêutica, em que tem como objetivo remover seletivamente as hemácias e retornar as proteínas plasmáticas, os fatores de coagulação e as plaquetas para o organismo do paciente. Tal procedimento é eficaz em indivíduos que apresentam hipoproteinemia e/ou trombocitopenia.

Com relação à dieta, deve ser orientado ao portador de HH a evitar suplementação de vitamina C devido ao aumento da absorção de ferro pelo ácido ascórbico. Além disso, deve ser evitado alimentos ricos nesse mineral (carne vermelha e cereais matinais, por exemplo), alto consumo de álcool, carne de porco e mariscos mal cozidos devido ao risco de infecções graves por Vibrio vulnificus e Salmonella enteritidis. É importante salientar que a restrição alimentar não deve substituir a flebotomia[4, 10, 15].

Alguns estudos randomizados, comprovaram que o uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) podem inibir a absorção de ferro em pacientes com HH e, assim, reduzir o número de flebotomias necessárias para manter a meta do valor sérico de ferritina. Contudo, pelo ACG Clinical Guideline[10] não é recomendado o uso rotineiro do medicamento como principal linha de tratamento da patologia[14, 28, 29].

A respeito do transplante de fígado, este está reservado àqueles que apresentam doença hepática terminal ou carcinoma hepatocelular, pois, além de ser um procedimento curativo, o transplante também tem a capacidade de normalizar os níveis de hepcidina e as alterações no metabolismo de ferro. Há relatos recentes na literatura, de um aumento de sobrevida de 1 a 5 anos para portadores de HH pós-transplante. No entanto, trata-se de

um estudo limitado devido ao número reduzido de diagnóstico de HH associada à cirrose descompensada ou ao câncer hepático[10, 18].

Uma terapia que poderia mudar a conduta no tratamento da HH em relação à flebotomia é a administração dos análogos da hepdicina. Já foi visto em estudos que essa classe medicamentosa resultaria na normalização dos níveis plasmáticos da hepcidina, restaurando, portanto, o metabolismo do ferro. Sendo assim, poderia ser indicado como adjuvante à flebotomia nas fases de indução, com objetivo de reduzir o intervalo desta, e, principalmente, de manutenção, pois os análogos diminuiriam o armazenamento de ferro no fígado. Além disso, de acordo com os estudos, poderia até a chegar a substituir a fase de manutenção da flebotomia propriamente dita. No entanto, uma desvantagem desse plano terapêutico é o alto custo quando comparado à flebotomia[14, 27, 30, 31].

Dessa maneira, por apresentar a vantagem de ser um procedimento terapêutico com relação ao custo, a flebotomia foi a conduta escolhida com intuito de reduzir os níveis de ferritina e, por conseguinte, melhorar o prognóstico da paciente relacionado ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

Os portadores de HH apresentam uma sobrevida menor quando comparada à população geral. Contudo, aqueles que têm o diagnóstico e o tratamento precoce antes do desenvolvimento da diabetes mellitus e da cirrose hepática, apresentam uma sobrevida semelhante à população geral[4]. Os principais fatores que modulam o prognóstico, portanto, são o fenótipo clínico, quando associada ao HFE, presença ou ausência de cirrose e de hepatocarcinoma e comorbidades relacionadas como cardiopatias e diabetes.

6 CONCLUSÃO

Este caso trata-se de uma variante não clássica de Hemocromatose Hereditária, uma vez que a genotipagem para os genes C282Y, H63D e S65C foi negativa mesmo com a evidência de sobrecarga de ferro no fígado e baço por meio da ressonância magnética. Além disso, outro fator que corrobora para o diagnóstico é a forte história familiar com três óbitos por hepatopatia grave e um irmão falecido recentemente por cirrose complicada cujo índice de saturação de transferrina e ferritina sérica encontravam-se elevados. Por meio dos resultados negativos dos marcadores de doenças hepáticas congênitas e autoimunes, foi possível descartar outras patologias, assim como, as sobrecargas de ferro secundárias. Com esse diagnóstico é viável traçar o tratamento adequado na tentativa de modular o prognóstico da paciente, visto que, uma das

complicações mais importantes é o carcinoma hepatocelular. Dessa forma, a pesquisa alerta os médicos sobre a possibilidade de casos semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Hemocromatose Hereditária: muito além da HFE. Apoio da Federação de Gastroenterologia.

2. Bezerra A. Parâmetros Clínicos da Hemocromatose Hereditária: Toxicidade tecidual resultante da absorção excessiva de ferro. Estação Científica: (UNIFAP). http://periodicos.unifap.br/index.php/estacao. Published 2014. Accessed May 14, 2021.

3. Brissot P, de Bels F. Current Approaches to the Management of Hemochromatosis. Hematology. 2006;2006(1):36-41. doi:10.1182/asheducation-2006.1.36

4. Cançado R, Chiattone C. Visão atual da hemocromatose hereditária. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(6):469-475. doi:10.1590/s1516-84842010000600011

5. Bueno S, Duch C, Figueiredo M. Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(4). doi:10.1590/s1516-84842006000400015

6. Shoback, D. M. et.al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. J. Clin. Endocrinol. Metab. **101.** 2300-2312 (2016).

7. Santos P, Cançado R, Terada C, Guerra-Shinohara E. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(3):192-202. doi:10.1590/s1516-84842009005000051

8. Aguiar K, Colares T, Xavier A, Xavier M. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à hemocro

9. matose hereditária. Biotemas. 2013;27(1). doi:10.5007/2175-7925.2014v27n1p133

10. Fábrega P. Avaliação de sobrecarga de ferro através de métodos não invasivos em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, excesso de peso e hiperferritinemia. doi:10.11606/t.5.2018.tde-23102018-125025.

11. Kowdley K, Brown K, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. American Journal of Gastroenterology. 2019;114(8):1202-1218. doi:10.14309/ajg.0000000000000315

12. Souza A, Carvalho-Filho R, Chebli J. Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura. Arq Gastroenterol. 2001;38(3):194-202. doi:10.1590/s0004

13. Holland, Jeniffer; Fernandes, Alessandra Barone Briani. 2016. Hemocromatose Hereditária. Atas de Ciências da Saúde, São Paulo, v. 4, n. 4, p. 51-65.

14. Brissot P, Pietrangelo A, Adams P, de Graaff B, McLaren C, Loréal O. Haemochromatosis. Nature Reviews Disease Primers. 2018;4(1). doi:10.1038/nrdp.2018.16

15. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-Related Hemochromatosis: An Update for the Rheumatologist. Curr Rheumatol Rep. 2013;16(1). doi:10.1007/s11926-013-0393-4

16. Bacon BR, Britton RS. Hereditary hemochromatosis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease - pathophysiology/diagnosis/management. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p.1097-103.

17. Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and the iron overload syndromes. In: Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology - a textbook of liver disease. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. v.2, p.1439-72.7.

18. Siddique A, Kowdley K. Review article: the iron overload syndromes. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(8):876-893. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05051.x

19. Bacon B, Adams P, Kowdley K, Powell L, Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(1):328-343. doi:10.1002/hep.24330

20. Adams P, Reboussin D, Press R et al. Biological Variability of Transferrin Saturation and Unsaturated Iron-Binding Capacity. Am J Med. 2007;120(11):999.e1-999.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.027

21. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. Gastroenterology. 1998;115(4):929-936. doi:10.1016/s0016-5085(98)70265-3

22. BBeaton M. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. Hepatology. 2002;36(3):673-678. doi:10.1053/jhep.2002.35343

23. AAllen K, Bertalli N, Osborne N et al. HFECys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 µg/L are at low risk of hemochromatosis. Hepatology. 2010;52(3):925-933. doi:10.1002/hep.23786

24. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):3-22. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001

25. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: A study of 36 cases. Hepatology. 2006;44(2):472-477. doi:10.1002/hep.21260

26. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2015;62(3):682-689. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.025

27. Adams P, Altes A, Brissot P et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. Hepatol Int. 2018;12(2):83-86. doi:10.1007/s12072-018-9855-0

28. Hutchinson C, Geissler C, Powell J, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. Gut. 2007;56(9):1291-1295. doi:10.1136/gut.2006.108613

29. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, Cassiman D, Koek G. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2017;153(3):678-680.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.006

30. Brissot P, Cavey T, Ropert M, Guggenbuhl P, Loréal O. Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. La Presse Médicale. 2017;46(12):e288-e295. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.037

31. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hepcidin. Medicine (Baltimore). 2016;95(14):e3150. doi:10.1097/md.0000000000003150

32. Vyoral D, Jiri Petrak. Therapeutic potential of hepcidin − the master regulator of iron metabolism. Pharmacol Res. 2017;115:242-254. doi:10.1016/j.phrs.2016.11.010.