

# HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E FIBROSE HEPÁTICA: RELATO DE CASO

*Case report: hereditary hemochromatosis and the development of hepatic fibrosis*

**Laís F. Bandoli<sup>1</sup>; Carlos P Nunes<sup>2</sup>**

Descritores: Hemocromatose Hereditária; Fibrose Hepática.

Keywords: Hereditary Hemochromatosis; Hepatic Fibrosis.

## RESUMO

**Introdução:** A hemocromatose hereditária associada ao gene HFE é uma doença hereditária incidente na população caucasiana e refere-se à associação de estoques aumentados de ferro com um dano tissular progressivo, quando o diagnóstico e o tratamento são tardios, podendo levar a complicações como cirrose hepática, diabetes mellitus e cardiomiopatia. **Objetivo:** Fazer uma revisão da literatura sobre hemocromatose hereditária baseado em um relato de caso e acrescentar o presente artigo como fonte de estudo, uma vez que tal comorbidade é subdiagnosticada devido ao desconhecimento médico. **Relato de Caso:** Paciente do sexo feminino, 66 anos, queixando-se de astenia e com elevação de AST/ALT, foi investigada e diagnosticada com hemocromatose hereditária, com evolução para fibrose hepática confirmada por biópsia. **Método:** As informações foram obtidas por meio de entrevista com a paciente, registro fotográfico dos exames realizados e revisão da literatura. **Considerações Finais:** O estudo expõe um caso pouco descrito na literatura sobre hemocromatose hereditária e sua associação com a fibrose hepática, além do risco de evolução para cirrose e até carcinoma hepatocelular. Dessa forma, a pesquisa alerta os médicos sobre a possibilidade de casos semelhantes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hereditary hemochromatosis associated with the HFE gene is a more frequent hereditary disease in the Caucasian population and refers to the association of increased iron stores with progressive tissue damage, when diagnosis and treatment are delayed, leading to complications such as cirrhosis hepatic, diabetes mellitus and cardiomyopathy. **Objective:** To add the present article as a source of study, since, that such comorbidity is underdiagnosed due

<sup>1</sup> Estudante de medicina do UNIFESO.

<sup>2</sup> Professor do curso de medicina do UNIFESO.

to medical unfamiliarity. **Case Report:** A 66-year-old female patient, complaining of fatigue and with AST / ALT elevation, was investigated and diagnosed with hereditary hemochromatosis, with progression to liver fibrosis confirmed by biopsy. **Method:** The information was obtained through an interview with the patient, a photographic record of the examinations performed and a review of the literature. **Final Considerations:** The study presents a case not described in the literature of hereditary hemochromatosis and his association with liver fibrosis, in addition to the risk of progression to cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. Thus, the research alerts doctors about the possibility of similar cases.

## INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença na qual há aumento da absorção de ferro pela mucosa do trato gastrointestinal (TGI), resultando em acúmulo deste no parênquima de órgãos como fígado, pâncreas e coração.<sup>1-8</sup> É um distúrbio autossômico recessivo decorrente de mutações no gene HFE (tipo 1), ou dominante, decorrente de outras mutações não-HFE (tipos 2, 3 e 4).<sup>1,4,8-14</sup> Ocorre em 1 a cada 200 caucasianos descendentes de nórdicos ou celtas, principalmente em homens (7:1).<sup>1,2,10</sup>

A maioria dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico, sendo que as mulheres costumam manifestar sintomas pós-menopausa, em decorrência da espoliação de ferro que ocorre no período menstrual.<sup>1,2,4-7,10</sup> Dentre os sintomas mais comuns estão fadiga, letargia, artralgias, amenorréia, perda da libido, hiperpigmentação cutânea, perda de cabelo.<sup>1,2,4,5,7,8,10</sup> As complicações, por sua vez, são decorrentes do acúmulo de ferro nos órgãos, responsável por aumentar a toxicidade através do estímulo a espécies reativas de oxigênio.<sup>4,6-9,12,14</sup> São elas: diabetes, hipotireoidismo, cardiomiopatia, fibrose, cirrose hepática e até carcinoma hepatocelular.<sup>1-3,5,7</sup>

O diagnóstico baseia-se na identificação de sinais e sintomas sugestivos da doença, associado a anormalidades na bioquímica do ferro e comprovação da deposição de ferro em órgãos como fígado por meio de biópsia hepática.<sup>1,4</sup> Somado a isso, a confirmação por meio de testes genéticos, que identifiquem a mutação no gene HFE ou em outros genes menos comuns, que são testados apenas quando não há mutação no gene HFE.<sup>1,4,10</sup> A hipótese diagnóstica poderá ser aventada quando um paciente, em qualquer idade, apresentar **Astenia** crônica imotivada e/ou **Artralgia** e/ou **Aminotransferases** elevadas sem motivo aparente (até 3 vezes o limite superior da normalidade), caracterizando a “regra dos 3 As”.<sup>1,2</sup>

Uma vez aventada essa hipótese, são solicitados exames para avaliação bioquímica do

ferro como ferritina sérica, saturação de transferrina e ferro sérico, que são fundamentais para qualificação do aumento do depósito desse componente.<sup>1,2,4,5,7,10</sup> Por fim, para confirmação diagnóstica é imprescindível a realização de um teste genético para identificação da mutação no gene HFE.<sup>1-5,7,9,10,11-13</sup>

O tratamento, por sua vez, é baseado em uma dieta balanceada, devendo-se evitar alimentos com alto teor do metal (tais como carne vermelha e fígado), bebidas alcoólicas e suplementos de ferro e vitamina C.<sup>1-5,10,11,14</sup> Outras terapias complementares são: flebotomia (na qual ocorre remoção do ferro do organismo), uso de quelantes do ferro (alternativa quando existem contra-indicações à flebotomia).<sup>1-5,10,11,14</sup>

Com relação ao screening familiar sabe-se que, após o diagnóstico, particularmente relacionado à mutação no gene HFE (C282Y- homozigoto), é aconselhável a pesquisa em todos os parentes de primeiro grau.<sup>3,5,8,11,13</sup>

## **OBJETIVOS**

Fazer uma revisão da literatura sobre hemocromatose hereditária baseado em um relato de caso.

## **MÉTODOS**

O presente artigo é um Relato de Caso, de cunho observacional. A busca de artigos foi realizada através das bases de dados Pubmed (Medline), Scielo e Cochrane. As palavras-chave usadas foram: Hemocromatose Hereditária e Fibrose Hepática, sendo encontrados 555 artigos, dos quais 15 foram escolhidos. Os critérios de seleção foram artigos do período de 2001 até 2018, aqueles que estavam escritos em Português, Inglês ou Espanhol. Os principais artigos elegíveis foram de revisão sistemática e relatos de caso, que tratavam do tema de forma mais abrangente. As informações da paciente foram obtidas por meio de entrevista e registro fotográfico dos exames realizados.

## **RELATO DO CASO**

### **Identificação**

S.T.R.F, sexo feminino, branca, 66 anos, solteira, assistente social aposentada, natural e residente de Varre-sai.

### **História da doença atual e evolução do caso**

Paciente aos 49 anos de idade, na pós-menopausa, iniciou queixas de astenia e mal-estar, sendo encaminhada pelo ginecologista para realização de exames de rotina e bioquímica do ferro

que revelou discreta elevação da ferritina (364 ng/ml) VR- 200 ng/ml. Foi realizado um ultrassom (USG) de abdome total no mesmo período, que detectou esteatose hepática, sem causa determinada. A fim de determinar a causa da esteatose, foram pesquisados anticorpos como: anti músculo liso, FAN, alfa-1 antitripsina, anti-HCV, anti HbcIgG e anti HbS, todos não reagentes.

A paciente continuou realizando exames de rotina anualmente, que se demonstraram sem alterações. Em 2012 (aos 60 anos de idade), paciente queixava-se de diversas lesões nos membros superiores, sem cicatrização. Por isso, foram feitos exames como hemograma, Tempo de ativação da protrombina e INR, todos normais, exceto por um discreto aumento da TGP (88 U/l) e TGO (62 U/l), além de elevação da ferritina (1042,5 ng/ml). Nesse período, foi indicado que a paciente realizasse 3 sessões de flebotomia, havendo, no entanto, melhora do valor da ferritina com apenas uma sessão. A paciente continuou sendo acompanhada ambulatorialmente.

No ano seguinte, foram repetidos os exames de rotina como hemograma, TAP, INR, todos sem alterações, porém com manutenção da elevação de TGO (59) e TGP (129). Além disso foi solicitada nova dosagem bioquímica do ferro, na qual a ferritina se apresentou aumentada (717 ng/ml), saturação de transferrina de 62,8% e ferro sérico de 173. Foram repetidas as dosagens de anticorpos, todas não reagentes. Além desses, foram feitos USG abdome total, que confirmou a presença de esteatose. Na elastografia foi identificada fibrose hepática moderada, sendo indicada biópsia que demonstrou: fibrose perissinusoidal e pericelular e hepatócitos com sobrecarga férrica (3-4+/4+), também observada em células de Kupffer, além de foco de necrose com afluxo de células inflamatórias, sendo a conclusão do laudo : siderose hepática. Deste modo, ainda no mesmo ano, dia 19/08/2013 foi feita a avaliação da mutação C282Y e H63D para hemocromatose, ambos heterozigotos na paciente.

No dia 06/03/2018, foram feitos exames para acompanhamento do quadro da paciente que se demonstraram sem alterações, porém glicose 118 mg/dL, colesterol LDL 118 mg/dL, HDL 39 mg/dL, 25-hidroxivitamina D 25,5 ng/mL além de VDRL negativo e FTA-Abs não reagente. Após dois meses foram repetidos exames de rotina, além da dosagem bioquímica do ferro que demonstrou Saturação de transferrina = 58%, Ferritina 190 ng/mL. Capacidade de combinação do ferro 293 mcg/dL e Ferro sérico =149 mcg/dL, além de alfafetoproteína 1,4 ng/ml e TAP 12,5 segundos - 100% e INR de 1.

O USG de abdome total com doppler realizado em 2018 revelou fígado de textura heterogênea com veia porta apresentando calibre preservado e fluxo hepatopetal. Na elastografia hepática foi descrito estadiamento F1 de fibrose segundo o escore de Metavir (fibrose portal e periportal sem septos).

### **História patológica pregressa (HPP)**

Paciente hipertensa há 30 anos em tratamento regular. Relata quadros depressivos com remissão e diverticulose descoberta após realização de colonoscopia de rastreio. Em uso contínuo de : Vitamina E 400 mg (0-1-0) ; Rosuvastatina 20 mg (0-0-1); Atacand HCT 16/ 12,5 mg (1-0-0) ; Nitrendipino 10 mg (1-0-0); Alprazolam 0,5 mg (0-0-1); Desvenlafaxina 100 mg (1-0-0); Quetiapina 25 mg (0-0-1).

### **História familiar**

Paciente relata ter mãe e irmão hipertenso, quadro de diabetes na família (tio materno) e casos de carcinoma hepatocelular (tio materno) e câncer de intestino (tio paterno).

### **História social**

Paciente nega tabagismo, uso de bebidas alcoólicas e drogas. Relata ser sedentária. Alimentação balanceada quali e quantitativamente.

### **Exame físico**

Paciente em bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, reativa, normocorada, hidratada, anictérica e acianótica.

ACV: RCR 2T BNF sem sopros

AR: MVUA sem ruídos adventícios

Abdome: Globoso, flácido, peristalse presente, indolor à palpação superficial e profunda.

MMII: pulso preservado, sem edemas.

## **DISCUSSÃO**

A hemocromatose hereditária é uma doença na qual há aumento da absorção de ferro na mucosa do trato gastrointestinal.<sup>1-8</sup> Esta comorbidade é classificada em 4 tipos, sendo que os tipos 1, 2 e 3 estão relacionados a uma deficiência sistemática da hepcidina, enquanto no tipo 4 ocorre uma mutação no gene relacionado à ferroportina.<sup>1,2,4,8-14</sup> Desses 4 tipos descritos, o tipo 1 é o mais comum, no qual ocorre mutação do gene HFE no braço curto do cromossomo 6.<sup>1,2,4,7,8,10,11</sup> Nesses casos o paciente pode ter ambos os alelos do cromossomo 6 com a mutação C282Y ( 90% dos casos) ou apenas um cromossomo possui a mutação C282Y e outro, a mutação H63D, responsável por 3 a 5% dos casos.<sup>2</sup> Vale ressaltar que a paciente apresentada possui uma hemocromatose do tipo 1, heterozigota, com mutação C282Y/H63D.

Tabela 1 - Genetic and Clinical Profiles of Hereditary Hemochromatosis

TYPE	GENE	FREQUENCY	INHERITANCE	IRON INDEX	CHARACTERISTICS	MECHANISM
Type 1: Classic HH	HFE	Common	Autosomal recessive	↑ Transferrin Sat ↑ Ferritin	Onset 4-5 <sup>th</sup> decade, parenchymal iron	↓ Hepcidin
Type 2a: Juvenile 2A	HJV (1q21)	Rare	Autosomal recessive	↑ Transferrin Sat ↑ Ferritin	2 <sup>nd</sup> decade, hypogonadism, cardiomyopathy	↓ HAMP activation ↓ Hepcidin
Type 2b: Juvenile 2B	HAMP (19q31)	Rare	Autosomal recessive	↑ Transferrin Sat ↑ Ferritin	3 <sup>rd</sup> decade, hypogonadism, cardiomyopathy	↓ Absent Hepcidin
Type 3: Transferrin Receptor 2 Deficiency (TfR2)	TfR2 (7q22)	Very Rare	Autosomal recessive	↑ Transferrin Sat ↑ Ferritin	Similar to Classic HH, onset 2-4 <sup>th</sup> decade of life	↓ Hepcidin
Type 4: Ferroportin Disease	FPN (SLC40A1)	Rare	Autosomal dominant	↑ Transferrin Sat ↑ Ferritin	Anemia, reticuloendothelial iron	↑ Hepcidin

Fonte: Palmer WC <sup>10</sup>

É importante salientar que o ferro em excesso é tóxico para os tecidos do hospedeiro, uma vez que resulta na produção de hidroxila, que causa danos às células da seguinte forma: através da reação de radicais livres; estimulação da formação de colágeno que promove fibrose de órgãos como fígado, pâncreas e coração; pela interação de espécies reativas de oxigênio com o DNA, uma das formas de predisposição ao carcinoma hepatocelular e alteração na eritropoiese, fundamental para o bom funcionamento do sistema imunológico. <sup>2</sup>

O paciente na maioria das vezes apresenta-se assintomático ao diagnóstico, porém a doença pode cursar com manifestações clínicas como astenia, artralgia, perda de libido, amenorréia e hiperpigmentação cutânea. <sup>1,2,4,5,7,8,10</sup> Com o passar do tempo os pacientes podem apresentar complicações como fibrose hepática, carcinoma hepatocelular, cardiopatias, diabetes, hipotireoidismo, entre outras. <sup>1-3,5,7</sup>

Vale ressaltar que a hipótese diagnóstica deverá ser considerada quando o paciente apresentar **A**stenia crônica imotivada e/ou **A**rtralgia e/ou **A**minotransferases elevadas sem motivo aparente (até 3 vezes o limite superior da normalidade), caracterizando a “regra dos 3 As”. <sup>1,2</sup> Uma vez aventada essa hipótese, baseado no quadro clínico, são solicitados exames para avaliação bioquímica do ferro como ferritina sérica, saturação de transferrina e ferro sérico, que são fundamentais para qualificação do aumento do depósito desse componente. <sup>1,2,4,5,7,10</sup>

A saturação de transferrina é o método mais sensível para diagnóstico de HH, já que valores maiores que 45% são altamente preditivos de tal patologia, principalmente se associado

a valores elevados de ferritina (>200 µg/L em mulheres e >300 µg/L em homens).<sup>1</sup> No entanto, vale ressaltar que mesmo em pacientes com a doença, o valor da ferritina pode estar dentro da normalidade, já que este só se demonstra elevado com aumento na deposição de ferro.<sup>1</sup> Dessa forma, valores de ferritina >1000 µg/L são indicativos de fibrose hepática, sendo fundamental a investigação através de biópsia hepática.<sup>1-3,5,7,10,11,15</sup>

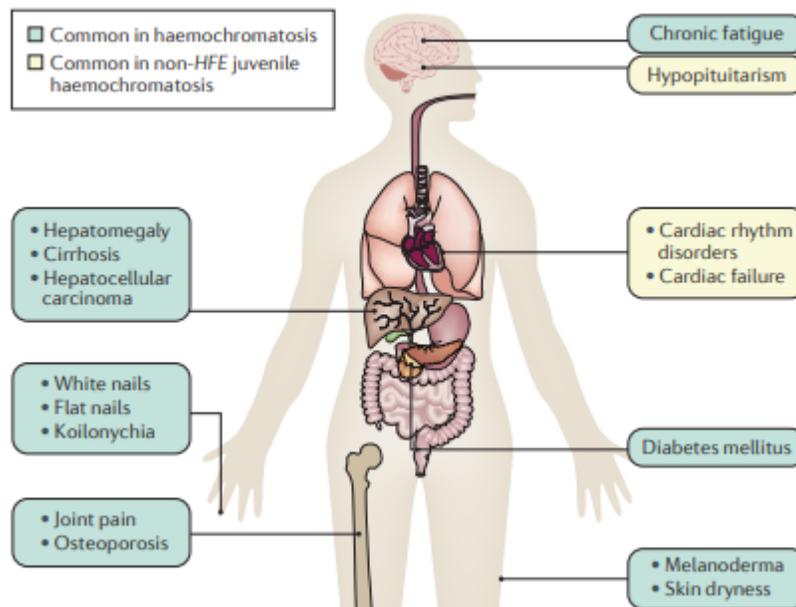
A paciente apresentou-se inicialmente apenas com astenia e lesões de difícil cicatrização, sendo feitos testes de coagulação, que apresentaram-se normais, além de outros exames de rotina, com alterações discretas. Em seguida também foi observada elevação discreta de AST e ALT. Além disso, foi demonstrado presença de fibrose F1 através de elastografia e confirmação da causa por deposição de ferro através de biópsia hepática. Somado a isso, recentemente a paciente começou a apresentar alterações compatíveis com pré-diabetes na glicemia de jejum.

Ainda, a paciente apresentava elevação na ferritina sérica, sendo um dos valores nos exames de 717 ng/ml, saturação de transferrina de 62,8% e ferro sérico de 173.

Por fim, para confirmação diagnóstica é imprescindível a realização de um teste genético para identificação da mutação no gene HFE.<sup>1-5,7,9,10,11-13</sup> O teste genético foi realizado na paciente sendo a mesma compatível com mutação no gene HFE, compatível com hemocromatose, porém na forma heterozigota C282Y/H63D.

Vale frisar que apesar dos pacientes heterozigotos apresentarem manifestações mais discretas da doença, a paciente em questão apresentou valores elevados de ferritina, sendo necessária flebotomia, além de quadro de fibrose hepática por deposição de ferro, uma das complicações da patologia.

Figure 1 - Symptoms of haemochromatosis.



Fonte: Brissot P<sup>4</sup>

O tratamento consiste em uma dieta balanceada, associado a medidas como evitar alimentos com excesso de ferro, a suplementação de ferro e vitamina C.<sup>1-5,10,11,14</sup> Outra medida é a flebotomia, que consiste em retiradas de 500 ml de sangue, que contém 200 a 250 mg de ferro semanalmente ou de 15/15 dias conforme a necessidade do paciente.<sup>1,2,4-9,13,14</sup> Importante lembrar que durante as flebotomias o Hematócrito não deve cair mais que 20% do nível anterior e que a ferritina deve ser medida a cada 10 sessões, visto que deve ser interrompida quando atingir valores menores que 50 ng/ml.<sup>1,2,4-9,13,14</sup>

Quando a flebotomia não é viável, como nos casos de anemia, disfunção cardíaca avançada ou cirrose hepática, um quelante do ferro pode ser usado (deferoxamina).<sup>1,2,4-9,13,14</sup> Porém, devido à sua má absorção gastrointestinal e meia-vida curta, ela deve ser administrada por via subcutânea (20-40mg/kg/dia) por infusão contínua (8-10h), ou duas vezes ao dia pela mesma via, por meio de injeção em bolo.<sup>1</sup> Além disso, existem complicações potenciais com o uso crônico deste quelante, como infecções por *Yersinia* sp., lesões retinianas e de nervo acústico.<sup>1</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo expõe um caso pouco descrito na literatura sobre hemocromatose hereditária, na forma heterozigota e sua associação com a fibrose hepática e o quadro de pré-diabetes/diabetes. Além disso, avalia o risco de evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Dessa forma, a pesquisa alerta os médicos sobre a possibilidade de casos semelhantes.

## REFERÊNCIAS

1. Aymone WC, Valiat V, Resem Santos MGF, Peres W. Hemocromatose hereditária. JBM. Novembro/Dezembro, 2013 vol.101, nº 6
2. Souza AFM, Carvalho-filho RJ, Chebli JF. Hemocromatose hereditária Relato de caso e revisão da literatura. Arq, Gastroenterologia. 2001 July/Sept vol 38 nº 3, São Paulo.
3. Radford-Smith DE, Powell EE, Powell LW. Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician. Inter Med J, 2018 May; 48(5):509-516.
4. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Apr 5;4:18016.
5. de Gobbi M, Roetto A, PhD. TFR2-Related Hereditary Hemochromatosis. Gene Reviews, February 15, 2018.
6. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olausson RW, et al. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. Cochrane, Trasmusione del sangue, January 2016
7. Turbiville D, Du X, Yo J, Jana BR, Dong J. Iron Overload in an HFE Heterozygous Carrier: A Case Report and Literature Review. Lab Med, 2018 Oct 18.
8. Kani HT, Gündüz F. Should we use proton pump inhibitors as an add-on treatment in hereditary hemochromatosis? Turk J Gastroenterol 2018; 29: 253.
9. Cho EK, Nguyen TT, Iwase S, Seo YA. Ferroportin disease mutations influence manganese accumulation and cytotoxicity. Faseb J 2018 Sept 24
10. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, Agel B, Riegert-Johnson D, Seaman LAK, et al. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. J Gen Intern Med 2019 Sept 17.
11. Pericleous M, Kelly C. The clinical management of hereditary haemochromatosis. Frontline Gastroenterol 2018 Apr;9(2):110-114
12. Brissot P, Troadec MB, Loréal O, Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. Transfus Clin Biol 2018 Aug 15, S1246-7820.
13. Borowitz MJ, Moliterno A. Educational Case: Iron Overload and hemochromatosis. Acad Pathol, 2018 Jul 23;5
14. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. Arch Med Sci, 2018 Apr; 14(3): 560–568.
15. Barros RK, Cotrim HP, Daltro CH, Oliveira YA. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.63 nº 63, São Paulo Março, 2017.