

CASO CLÍNICO

Revisão das manifestações
da hemocromatoseA propósito de um caso clínico
com 25 anos de evolução*Manifestations of hemochromatosis**Case report with 25 years of follow-up
and review of the literature*

Autores: R. Pinho, S. Fernandes, S. Leite, J. Pinto, M. Afonso, A. P. Silva, L. Alberto, J. Fraga.

Serviço de Gastrenterologia e Hepatologia – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia,

Vila Nova de Gaia, Portugal

RESUMO | A Hemocromatose Hereditária (HH) é a doença familiar mais frequente nos descendentes do norte da Europa da raça caucasiana caracterizada por sobrecarga de ferro predominantemente no fígado, mas também noutros órgãos, causando a sua disfunção. Tem manifestações clínicas tão variadas como a cirrose hepática, a diabetes mellitus, a tonalidade bronzeada da pele, a artropatia e a disfunção do miocárdio. Os autores apresentam o caso de um doente com HH, com particular relevo para as várias manifestações clínicas que surgem durante a evolução da doença e fazem a sua discussão. Apontam os principais factores limitadores do prognóstico e da qualidade de vida. Destacam o longo tempo de evolução, dado que o doente se apresentou com cirrose há 25 anos, que atribuem à abstinência alcoólica e ao tratamento intensivo com flebotomias. Reforçam a importância da diagnóstico precoce.

SUMMARY | *Hereditary hemochromatosis (HH) is a common genetic disease in Caucasians, characterized by iron overload and resulting in damage of the liver and other organs. It has protean manifestations ranging from liver cirrhosis to diabetes mellitus, skin pigmentation, arthropathy and cardiac disease. The authors report the case of an HH patient focusing the discussion on the several clinical features arising along the years. The main factors limiting prognosis and patient well-being are identified. The long evolution of the disease is emphasised, since the patient presented with liver cirrhosis 25 years ago, this long survival is probably due to alcohol abstention and intensive phlebotomies. The relevance of early diagnosis is underlined.*

GE - J Port Gastrenterol 2008; 15: 161-167

Recebido para publicação: 25/09/2007

Aceite para publicação: 30/07/2008

INTRODUÇÃO

A hemocromatose é uma doença causada por acumulação excessiva de ferro com manifestações clínicas tão variadas como a cirrose hepática, a diabetes mellitus, a tonalidade bronzeada da pele, a artropatia e a disfunção do miocárdio.

A hemocromatose hereditária (HH) associada ao HFE é uma das doenças genéticas mais comuns na raça caucasiana, com uma prevalência estimada em 1/200⁽²⁾, nas populações originárias do norte da Europa. Apesar do primeiro caso ter sido descrito há mais de um século, por Trouseau em 1865⁽³⁾, foi durante muito tempo uma doença relativamente esquecida.

A forma mais frequente de HH é causada pela mutação do gene HFE, com transmissão autossómica recessiva, identificado por Feder em 1996 e localizado no cromossoma 6 (6p21.3), em relação com o HLA⁽⁴⁾. O HFE codifica uma proteína com 343 aminoácidos composta por um curto segmento intracelular, uma porção intramembranar e três domínios extracelulares. A principal mutação causadora de HH, também encontrada neste doente, é a substituição de tirosina por cisteína no aminoácido 282 (C282Y). Alguns

polimorfismos, a substituição de histidina por aspartato no aminoácido 63 (H63D) e a substituição de serina por cisteína no aminoácido 65 (S65C), podem associar-se a sobrecarga ligeira/moderada de ferro quando se apresentam na forma de heterozigotia composta com a mutação C282Y.

A frequência da mutação C282Y declina do norte para o sul da Europa, sendo mais baixa na Itália⁽⁵⁾. Em Portugal também são observadas estas variações geográficas. A mutação é mais frequente no norte de Portugal, com frequências alélicas semelhantes às observadas no norte da Europa, e menos frequente no sul, tendo no Algarve frequências semelhantes às da Itália⁽⁶⁾. Estas variações são sobreponíveis às já demonstradas nos parâmetros bioquímicos do metabolismo do ferro⁽⁷⁾. O doente que iremos descrever é originário da região norte de Portugal, a que tem maior prevalência de mutação C282Y (figura 1).



FIGURA 1 | Fotografia da face. O doente apresenta olhos azuis⁽¹⁾ e pele de tonalidade clara o que poderia sugerir uma ascendência celta. São também visíveis aranhas vasculares na face⁽²⁾.

A via pela qual a mutação na proteína HFE leva a um aumento na absorção de ferro, não

está completamente esclarecida, sendo inicialmente explicada pelo modelo da programação das células da cripta duodenal^(8, 9). Neste processo de absorção exagerada de ferro, além da proteína HFE mutada que se expressa nas criptas duodenais têm também importância os receptores da transferrina e proteínas de transporte como o DMT1. Estudos recentes apontam para que a hepcidina tenha também um papel central na regulação da absorção de ferro^(10, 11). Assim, têm sido propostos alguns mecanismos^(12, 13) nos quais a hepcidina é a principal proteína reguladora da absor-

ção de ferro e onde a mutação HFE condiciona desregulação da absorção do ferro através da diminuição da hepcidina.

Na presença da mutação HFE e de modificadores genéticos adequados verifica-se assim um aumento da absorção de ferro e a sua acumulação no organismo, manifestada pelo aumento da saturação da transferrina e da ferritina. O ferro acumula-se nos diferentes órgãos, principalmente no fígado, onde se demonstrou que concentrações superiores a 283 µmol/g estão associadas ao desenvolvimento de cirrose⁽¹⁴⁾. A presença de cirrose com concentrações inferiores poderá explicar-se pela associação a outros factores de risco como hábitos alcoólicos ou hepatites víricas crónicas^(15, 16).

Descreve-se um caso de HH ligado à homozigotia C282Y diagnosticado casualmente numa fase assintomática, mas com apresentação já na forma de cirrose com intensa sobrecarga de ferro (ferritina: 1285 µg/ml). A apresentação na forma de cirrose ditou, desde logo, um mau prognóstico para o doente, dado que esta e a diabetes são os principais factores

condicionantes da sobrevivência nesta doença⁽¹⁷⁾. Pretende-se chamar a atenção para as variadas manifestações que surgem em 25 anos de seguimento. Este longo seguimento, pouco frequente na nossa consulta, permitiu detectar precocemente as várias manifestações clínicas classicamente descritas na hemocromatose hereditária.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de um doente, actualmente com 63 anos de idade, natural e residente em Braga, ex-metalúrgico, com hábitos alcoólicos ligeiros, raramente ultrapassando os 30 g/d, desde os 16 anos.

Em 1982, aos 38 anos de idade, na sequência de um internamento por traumatismo craniano

secundário a acidente de viação, constatou-se elevação das transaminases, pelo que é referenciado a uma consulta de Gastrenterologia verificando-se ter hepatomegalia e intensa sobrecarga sérica de ferro, em que a saturação de transferrina era de 113% e a ferritina de 1285 µg/ml. A biopsia hepática demonstrou a presença de cirrose hepática e siderose grau IV/IV.

O diagnóstico de hemocromatose hereditária com sobrecarga de ferro apenas foi assumido 4 anos mais tarde, confirmando-se em 1997 (aos 53 anos) a homozigotia para a mutação C282Y. O doente iniciou tratamento com flebotomias semanais de 400 cc aos 39 anos, que manteve durante 36 meses (144 flebotomias). De 1990 a 2000, passou a fazer flebotomias mensais (120 flebotomias) e, de 2000 em diante, de 3 em 3 semanas (68 flebotomias).

Aos 44 anos surgiu artrite das articulações metacarpo-falângicas (MCF) e interfalângicas (IF) do 2º e 3º dedos de ambas as mãos, que se estenderam à generalidade das articulações MCF e IF e queixas articulares sem características inflamatórias, nas articulações coxofemorais, joelhos e ombros. O Rx das referidas articulações mostrou erosões articulares, diminuição da interlinha articular e condrocalcinose. Instituiu-se tratamento com diclofenac de sódio, com melhoria parcial. Aos 55 anos foi colocada prótese na articulação coxofemural esquerda e aos 62 anos na coxofemural direita, por incapacidade



FIGURA 2 | Artropatia nas articulações da mão. É evidente edema e deformação nas articulações da mão⁽¹⁾. No Rx, podemos observar quistos subcondrais⁽²⁾, diminuição da interlinha articular e osteoporose peri-articular nas articulações metacarpo-falângicas e inter-falângicas principalmente do 2º e 3º dedos⁽³⁾.

dade funcional importante (figuras 2 e 3).

Aos 45 anos foi estabelecido o diagnóstico de diabetes mellitus do tipo 2, pelo que iniciou tratamento com glibenclá-mida e metformina e, desde os 50 anos, com insulina. Aos 56 anos foi identificada retinopatia diabética, tratada com fotocoagulação aos 58 anos.

Aos 50 anos diagnosticou-se hipertensão arterial tendo iniciado tratamento com amlodipina e losartan.

Aos 59 anos foram observados 2 nódulos hepáticos no controlo ecográfico. A RMN mostrou 2 pequenas nodularidades centimétricas hiperintensas e hipocaptantes, no segmento posterior do lobo hepático direito. Repetiu a RMN, 4 meses depois, que evidenciou nódulos de características idênticas; o doseamento da α -fetoproteína manteve-se normal. O estudo e acompanhamento subsequente não apoiaram a suspeita de hepatocarcinoma.

Actualmente, o doente apresenta função hepática conservada, saturação de transferrina de 49.4%, ferritina 36.3 ng/ml. É submetido a flebotomias regulares com intervalo variável não ultrapassando os 2 meses, em função dos parâmetros hematológicos. Mantém abstinência alcoólica, apresenta bom controlo metabólico sob insulino-terapia; hipertensão arterial controlada com amlodipina e losartan; sem sinais de artrite, mas com artralguas que aliviam parcialmente com anti-inflamatórios e alguma limitação funcional. Mantém vigilância ecográfica e doseamento da α -fetoproteína de 4 em 4 meses.

REVISÃO

Manifestações Clínicas

Constitucionais

Existem vários sintomas inespecíficos que poderão levar à suspeita de hemocromatose como letargia, fadiga, emagrecimento ou apatia. No caso em questão, o diagnóstico foi realizado, não pelos sintomas apresentados, mas aquando do estudo de alterações das transaminases. De facto, actualmente, o diagnóstico é mais frequentemente realizado na sequência de exames analíticos de diagnóstico e rastreio ou durante o estudo de familiares



FIGURA 3 | Artropatia nas articulações coxofemorais. 3a) Artropatia exuberante da articulação coxofemoral esquerda (1). 3b) Aos 55 anos, foi colocada prótese nessa articulação (2). Já são evidentes, em ambos os Rx, alterações degenerativas na articulação direita.

atingidos, do que pelo desenvolvimento de manifestações clínicas⁽¹⁸⁾.

Hepáticas

No estudo inicial constatou-se sobrecarga de ferro com saturação da transferrina de 113% e ferritina sérica de 1285 μ g/ml, pelo que se realizou biópsia hepática que mostrou siderose grau IV e a presença de cirrose. Na ausência de dados da história clínica ou do restante estudo analítico que sugerissem causas secundárias de sobrecarga de ferro⁽¹⁷⁾ (tabela I), a hemocromatose hereditária afigurava-se como uma hipótese provável. No entanto, este diagnóstico só foi assumido 4 anos após o início do estudo, o que reflecte a pouca importância dada então a esta doença, que então se julgava rara. O diagnóstico da hemocromatose foi posteriormente apoiado na presença de homozigotia C282Y. Neste caso, dadas as alterações das transaminases, a hepatomegalia, bem como o valor muito elevado de ferritina (>1000 μ g/ml), a biópsia hepática assume um papel muito importante no estadiamento da doença e definição do seu prognóstico (20). A biópsia poderá ser dispensada se a idade for inferior a 40 anos, não houver alterações das transaminases, hepatomegalia e a ferritina for inferior a 1000 μ g/ml. Nestas circunstâncias procede-se à caracterização genética do HFE, estabelecendo-se o diagnóstico na presença de homozigotia

C282Y ou, em certos casos de heterozigotia composta C282Y/H63D ou, eventualmente, C282Y/S65C^(20, 21). A biópsia assume, hoje em dia, um papel mais importante para avaliar o prognóstico do doente, do que para o seu diagnóstico. Além de ter mostrado uma grande sobrecarga de ferro sugestiva de hemocromatose, a biópsia mostrou ainda a presença de cirrose hepática. A incidência desta, depende da forma como o diagnóstico é realizado. Em estudos anteriores, em que o diagnóstico era efectuado numa fase avançada, a cirrose estava presente em mais de metade dos doentes⁽²²⁾. Actualmente, dado que o diagnóstico é mais precoce, a sua incidência tem vindo a diminuir. Num estudo populacional recente⁽²³⁾, em que foram avaliados 3011 pessoas assintomáticas, identificaram-se 16 doentes homozigotos para a mutação C282Y; destes, 3 tinham fibrose e apenas 1 tinha cirrose.

O fígado é o principal órgão alvo da acumulação de ferro⁽²⁴⁾, levando à fibrose, cirrose e hepatocarcinoma. Alguns factores, como o consumo de álcool ou a infecção pelo vírus da hepatite C, também poderão contribuir para o desenvolvimento de cirrose^(15, 25). O nosso doente apresentava ingestão alcoólica na ordem dos 30 g/dia, que poderá ter tido algum efeito na sobrecarga de ferro ou na lesão hepática. Neste caso, as alterações hepáticas, nomeadamente o aumento das transaminases e a hepatomegalia, despertaram inicialmente a atenção para o diagnóstico, apesar de terem sido descobertas casualmente.

Os dois nódulos hepáticos revelados pela última ressonância magnética, alertaram para a possibilidade de se ter desenvolvido hepatocarcinoma. De facto, na HH existe um elevado risco de hepatocarcinoma, que se estima em cerca de 18.5% dos doentes com hemocromatose e cirrose hepática⁽²⁶⁾, tendo um risco relativo 200 vezes maior de desenvolver esta complicação^(17, 22). Este risco parece persistir apesar da depleção de ferro com flebotomias⁽²⁷⁾. Trata-se de uma complicação grave na evolução da doença, que é responsável por uma grande proporção da mortalidade associada à HH que pode atingir

os 45% nalgumas séries^[28]. Admite-se que a cirrose não regrida com a depleção de ferro, apesar de alguns estudos verificarem regressão da mesma. Nomeadamente, um estudo de Falize et al^[29] que mostrou regressão da fibrose em 69% dos doentes inicialmente com fibrose F3 (METAVIR) e em 35% dos doentes inicialmente com fibrose F4 (METAVIR), após tratamento com flebotomias. O mesmo estudo mostrou que um índice simples (o ratio Gamaglobulinas [g/l] / [Plaquetas [n/mm³] x Taxa de protrombina [%]] superior a 7.5) permite a identificação dos doentes em que não se verifica regressão da fibrose. Neste sentido, é importante que todos os doentes com cirrose hepática sejam submetidos a vigilância apertada através de ecografia e doseamento de α -FP semestrais. O risco de se desenvolver hepatocarcinoma e a mortalidade associada levou-nos a encarar os nódulos com preocupação. Pelo seu tamanho não foram passíveis de biópsia hepática dirigida, o que poderia permitir a sua caracterização. Assim, manteve-se a dificuldade no diagnóstico diferencial entre nódulos regenerativos, frequentes no contexto de cirrose hepática e o hepatocarcinoma, apesar da normalidade da α -FP. A ausência de crescimento dos nódulos nos últimos anos de seguimento e a persistente normalidade da α -FP tornaram mais provável a hipótese de nódulos regenerativos. Dado que se trata de um doente com risco elevado de vir a desenvolver hepatocarcinoma, mantém vigilância de 4 em 4 meses, com ecografia e α -fetoproteína. O transplante é uma das opções terapêuticas em doentes com doença hepática terminal ou hepatocarcinoma. Apesar disso, a sobrevivência pós-transplante nos doentes com hemocromatose é ligeiramente inferior à dos restantes doentes (53% vs. 81% de sobrevivência aos 25 meses)^[30]. Pensa-se que esta diminuição da sobrevivência se deva à sobrecarga de ferro nos tecidos, às complicações cardíacas e à sépsis^[31].

Articulares

Seis anos após o diagnóstico de hemocromatose, o doente apresentou queixas

articulares tendo vindo a necessitar de próteses nas articulações coxofemorais. Inicialmente, teve artrite das 2^a e 3^a MCF e IF e, posteriormente, dores articulares sem características inflamatórias, principalmente a nível dos ombros, coxofemorais e joelhos. A artropatia associada à hemocromatose, descrita por Schumacher em 1964^[32], não melhora com as flebotomias. Assemelha-se à osteoartrite, com características principalmente não inflamatórias, mas tem distribuição articular e aspecto radiológicos diferentes. As articulações mais atingidas são as MCF, principalmente a 2^a e 3^a, o punho, joelho, coxofemural e ombro. Habitualmente tem um curso crónico, indolente, com rigidez e deformidade articular, com poucos sinais inflamatórios, apesar de existir frequentemente destruição das grandes articulações, como a coxofemural e joelho. Os episódios agudos de artrite são menos comuns e podem estar associados à deposição de cristais de pirofosfato. A radiografia da mão pode evidenciar, tal como ocorreu neste doente, osteófitos nas MCF, estreitamento da interlinha articular, esclerose, osteopenia e cistos subcondrais. Observa-se condrocalcinose em 50% dos doentes^[33].

As artralguas são, provavelmente, o sintoma mais comum da hemocromatose, variando a prevalência do atingimento articular com o momento em que é realizado o diagnóstico. Em estudos em que o diagnóstico é feito numa fase pré-sintomática por rastreio populacional, as artralguas não são mais prevalentes nos homocigotos para a mutação C282Y do que nos controlos^[34]. O mecanismo pelo qual a sobrecarga de ferro provoca artrite não está bem esclarecido. Têm sido observados, no entanto, depósitos de ferro na membrana sinovial e nos condrocitos, pensando-se que este metal possa activar enzimas para a sua degradação^[35]. O impacto no bem-estar do doente em causa (limitação funcional, necessidade de prótese articular, artralguas) está de acordo com um estudo de 1996^[36] que demonstra que, apesar de ser a cirrose o principal determinante da sobrevivência na hemocromatose, a artropatia é o principal fac-

tor limitante da qualidade de vida.

Diabetes Mellitus

Sete anos após o diagnóstico da hemocromatose e cirrose hepática, verificou-se o desenvolvimento de diabetes mellitus e posteriormente de retinopatia. A incidência de diabetes mellitus nos doentes com hemocromatose varia com a forma como o diagnóstico é realizado. Quando o diagnóstico é efectuado principalmente com base em elementos de ordem clínica, e dado que a diabetes pertence classicamente ao quadro clínico da hemocromatose, a sua incidência é bastante alta, na ordem dos 65%. No entanto, tal como acontece na artropatia, nos estudos em que o diagnóstico é realizado por rastreio populacional das mutações do gene HFE não se encontram diferenças significativas entre os homocigotos para a mutação C282Y (a maioria ainda assintomáticos) e os controlos^[34]. A diabetes está dependente, numa fase inicial, do desenvolvimento de resistência à insulina, num contexto de diabetes relacionada com a cirrose^[37,38,39]. Posteriormente, resulta de depósitos de ferro a nível pancreático que causam lesão das células β , tornando a diabetes insulino-dependente^[40]. Não está claramente demonstrada uma reversão da resistência à insulina com a depleção de ferro pelas flebotomias^[38]. Por outro lado, a sobrecarga de ferro poderá estar em relação com as complicações da diabetes^[41] sendo esta um dos factores limitantes do prognóstico dos doentes com hemocromatose^[22].

Cardíacas

Uma manifestação clínica, habitualmente tardia, que surge em cerca de 15% dos doentes é o atingimento cardiovascular, sob a forma de cardiomiopatia, podendo condicionar insuficiência cardíaca ou arritmias. A cardiomiopatia mais comum é a dilatada^[42], com consequente disfunção sistólica, podendo também observar-se uma forma restritiva, com disfunção diastólica predominante. Ecocardiograficamente, pode observar-se um aumento da ecogenicidade com padrão mosqueado, passível de quantificação^[43]. Estas alterações podem regredir com a

depleção do ferro⁽⁴⁴⁾, o que reforça o papel do diagnóstico e tratamento precoces. O doente realizou um ecocardiograma em 2004, que mostrou discreta hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, com boa função sistólica global e segmentar. Como apresenta hipertensão arterial desde há cerca de 10 anos não se pode imputar estas alterações à hemocromatose. O ECG não mostrou alterações do ritmo.

Endócrinas

O hipogonadismo, por hipofunção hipofisária ou atrofia testicular⁽³⁸⁾, manifesta-se por perda do desejo sexual, impotência, amenorreia, atrofia testicular, ginecomastia e atrofia capilar. Analiticamente, cursa com diminuição dos níveis séricos de estrogénio, progesterona, testosterona, FSH

e LH e pode ocorrer em ambos os sexos. Estas manifestações geralmente não melhoram com a depleção de ferro, podendo exigir tratamento com suplementos hormonais. Podem, também, ser atingidos outros órgãos, surgindo hipotireoidismo, hipoparatiroidismo ou insuficiência suprarrenal. O nosso doente não apresentou sinais ou sintomas de atingimento destes órgãos e os doseamentos hormonais realizados foram normais.

Cutâneas

Alterações na coloração da pele, também são classicamente descritas, tendo esta doença sido denominada de “diabetes bronzeada”. Pode surgir uma descoloração bronzeada da pele, por deposição de melanina ou, numa fase mais avançada,

uma coloração acinzentada relacionada com depósitos de ferro^(38, 43). Estas alterações da pigmentação são habitualmente difusas e generalizadas, não poupando as cicatrizes, podendo ser mais pronunciadas na face, pescoço, superfície extensora do antebraço, dorso das mãos, pernas e região genital. São alterações tardias, relacionadas com a deposição de ferro, não tendo sido observadas no nosso doente, que iniciou flebotomias ainda numa fase assintomática.

Tratamento

O tratamento deverá ser realizado sempre que possível com flebotomias, podendo ser dividido em 2 fases: a) tratamento intensivo, semanal ou bi-semanal, com flebotomias de 400-500 cc de

TABELA 1 | SOBRECARGAS DE FERRO

Hemocromatose Hereditária	Ligada ao HFE
	Não ligada ao HFE HH Juvenil ligada à hemojuvelina HH Juvenil ligada à hepcidina HH ligada ao receptor da transferrina 2 (TfR2) Sobrecarga de ferro ligada à ferroportina
Sobrecargas de ferro adquiridas	Anemia por eritropoiese ineficaz β-Talassemia Anemia sideroblástica Anemia aplásica Défice de piruvato cinase Anemia com resposta à piridoxina
	Doença hepática Doença hepática alcoólica Doença hepática vírica (B e C) Esteato-hepatite Não Alcoólica Porfíria cutânea tarda Shunt porto-cava
	Sobrecarga de ferro transfusional ou parentérica Transfusões de glóbulos vermelhos Perfusões de ferro Associada à hemodiálise crónica
	Sobrecarga de ferro relacionada com a dieta
Miscelânea	Sobrecarga de ferro da África sub-Sahareana
	Sobrecarga de ferro neonatal
	Aceruloplasminemia
	Atransferrinemia congénita

sangue, correspondendo a 200-250 mg de ferro extraído. Este tratamento deverá ser mantido até que se atinjam valores de ferritina de 30-50 ug/ml, com valores de hemoglobina superiores a 10 g/dl. Aconselha-se a realização de um hemograma antes de cada flebotomia, a determinação mensal do ferro e capacidade de fixação de ferro, e trimestral da ferritina. b) tratamento de manutenção, uma vez atingidos os objectivos referidos em a), passa-se ao tratamento de manutenção com flebotomias com intervalos de 3-4 meses, vigiando os valores da ferritina e da hemoglobina. Vários centros nesta fase de manutenção têm proposto que o sangue possa ser utilizado para doação, desde que cumpram as respectivas normas de segurança. Está subjacente o conceito de que a hemocromatose é uma doença potencialmente curável⁽¹⁷⁾.

Rastreio de familiares

Estabelecido o diagnóstico de hemocromatose e, dado que se trata de uma doença hereditária, torna-se imperativo o rastreio dos familiares^(45, 46). O rastreio consiste no estudo genético através do genótipo HFE e

no estudo da sobrecarga de ferro através da saturação da transferrina e da ferritina, devendo ser feito a todos os familiares de 1º grau. Aconselha-se, para evitar problemas de estigmatização, a realizar o estudo genético e do metabolismo do ferro, apenas aos familiares com idades superiores a 20 anos, altura em que se estima começar a desenvolver a sobrecarga de ferro. Em todos os indivíduos em que o estudo genético diagnostique hemocromatose, deverá proceder-se ao rastreio nos respectivos familiares de primeiro grau. Em presença de um familiar com hemocromatose, jovem, com idade inferior a 40 anos, e com os valores das transaminases dentro de parâmetros normais e a ferritina inferior a 1000 ng/ml pode ser dispensada a realização de biopsia hepática⁽²⁰⁾.

Neste caso, foi proposto insistentemente o rastreio aos familiares de primeiro grau, tendo infelizmente a maioria deles recusado. Entre os familiares que aceitaram o rastreio, foram identificados mais 3 casos de hemocromatose.

Conclusão

O presente caso descreve um doente

com hemocromatose diagnosticado, de forma casual, numa fase assintomática mas desde logo com cirrose hepática. A sobrecarga de ferro só foi valorizada, e o diagnóstico de hemocromatose assumido, 4 anos depois, o que não aconteceria no presente, dada o conhecimento actual sobre a doença.

Quando o diagnóstico é estabelecido antes do desenvolvimento de cirrose e diabetes e é feito o tratamento com flebotomias, o prognóstico não é diferente do da população normal⁽⁴⁷⁾, o que reforça a relevância do diagnóstico precoce.

Neste caso, a longa evolução da cirrose hepática, de 25 anos, factor que juntamente com a diabetes limita a sobrevivência, deve-se provavelmente à abstinência alcoólica praticada após o diagnóstico, ao tratamento agressivo com flebotomias e, seguramente, a outros factores que ainda desconhecemos. 

Correspondência

Rolando Taveira Pinho

Serviço de Gastrenterologia e Hepatologia
Centro Hospital de Vila Nova de Gaia
Rua Conceição Fernandes
4434-502 – Vila Nova de Gaia
Portugal
E-mail: rolandopinho@portugalmail.pt

Bibliografia

- (1) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [TM]. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- (2) Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718
- (3) Bacon BR: Joseph H. Sheldon and hereditary hemochromatosis: Historical highlights. *J Lab Clin Med* 1989; 113:761
- (4) Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 339
- (5) Piperno A, Sampietro M, Pietrangelo A, et al. Heterogeneity of haemochromatosis in Italy. *Gastroenterology* 1998; 114: 996-1002
- (6) Cardoso CS, Oliveira P, Porto G, et al. Comparative study of the two more frequent HFE mutations (C282Y and H63D): significant different allelic frequencies between the North and South of Portugal. *European J Human Genetics* 2001; 9: 843-848
- (7) Porto G, Vicente C, Fraga J, et al. Importance of establishing appropriate local reference values for the screening of hemochromatosis: A study of three different control populations and 136 hemochromatosis family members. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 295-305
- (8) Parkkila S, Waheed A, et al. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2534-9
- (9) Waheed A, Parkkila S, Saarnio J, et al. Association of HFE protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1579
- (10) Bridle KR, Frazer DM, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003; 361: 669-773

- [11] Vujic MV, Kiss J, Herrmann T, et al. Physiological systemic iron metabolism in mice deficient for duodenal HFE. *Blood* 2007; 109:4511-7
- [12] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2383-97
- [13] Ioannou GN, Kowdley KV. Hfeclidin in HFE-associated hemochromatosis: another piece of the iron puzzle. *Gastroenterology* 2004; 126: 615-616
- [14] Paul C. Adams. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y Hemochromatosis?. *Am J Gastroenterol* 96: 567, 2001.
- [15] Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002; 122: 281-289
- [16] Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 36: 687-91
- [17] Bacon BR. Hemochromatosis: diagnosis and management. *Gastroenterology* 2001; 120: 718-725
- [18] Bacon BR, Sadiq SA. Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 784
- [19] Simon M, Pawlotsky Y, et al. Hémochromatose idiopathique: maladie associée à l'antigène tissulaire HLA-3. *Nouv Presse Med* 1975 ; 4 :1432
- [20] Tavill AS: Diagnosis and management of hemochromatosis – AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2001 1321-28.
- [21] Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, et al. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 953-962
- [22] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1265
- [23] Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718
- [24] Mandelli C, Cesarini L, et al. Saturability of hepatic iron deposits in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1992; 16: 956-9
- [25] Diwakaran HH, Befeler AS, Britton RS, et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 36: 687-91
- [26] Adams PC. Hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 37
- [27] Deugnier YM, Guyader D, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis : a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*, 1993; 104: 228-34
- [28] Fargion S, Mandelli C, et al. Survival and prognostic factors in 212 Italian patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*, 1992. 15:655-9.
- [29] Falze L, Guillygomarc'h, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44:472-477.
- [30] Farrel EJ, Nguyen M, Woodley S et al. Outcome of liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Hepatology* 1994; 20: 404
- [31] Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM, et al. Iron overload in cirrhosis: HFE genotypes and outcome after liver transplantation *Hepatology* 2000; 31: 456
- [32] Schumacher HR: Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Rheum* 1964, 7:41-50.
- [33] Jordan JM: Arthritis in hemochromatosis or iron storage disease. *Curr Opin Rheumatol* 2004 16:62-66.
- [35] Schumacher HR. Articular cartilage in the degenerative arthropathy of hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 1982, 25:1460-1468.
- [36] Adams PC, Speechley M. The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J Rheumatol* 1996;23:707.
- [34] Beutler E, Felitti V, Koziol J, et al. Penetrance of the 845G to A [C282Y] HFE hereditary hemochromatosis mutation. *Lancet* 2002; 360: 413
- [37] Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, et al. Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis. *Am J Med* 2001; 52: 203-10
- [38] Niederau C, Berger M, Stremmel W, et al. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic hemochromatosis: mpaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia* 1984; 26: 441-4
- [39] Blendis L, Brill S, Oren R. Commentary re: Hepatogenous Diabetes: Reduced insulin sensitivity and increased awareness. *Gastroenterology* 2000; 119: 1800-2
- [40] Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001; 358: 1405-9
- [41] Wilson, James, Hoff L, Jennifer et al. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci* 2003; 325(6): 332-339
- [42] Barton JC, Edwards CQ. Hemochromatosis – Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment, 2000.
- [43] Lattanzi F, Bellotti P, et al. Quantitative ultrasonic analysis of myocardium in patients with thalassemia major and iron overload. *Circulation* 1993; 87(3): 748-54
- [44] Candell-Riera JL, Lu L, et al. Cardiac hemochromatosis: beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1983; 52: 824-9
- [45] Harrison SA, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J Hepatol* 2003; 38: S14-S23
- [46] U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2006; 145(3): 204-8
- [47] Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110: 1107-1119