



# Um caso de Hemocromatose primária

Cristina Nunes\*

## RESUMO

**Introdução:** O objectivo da apresentação deste caso é de alertar o médico de família para a existência de hemocromatose na prática clínica. Geralmente, a hemocromatose apresenta-se de forma inespecífica, incluindo fadiga e dores articulares, dois dos motivos de consulta mais frequentes em Clínica Geral. Este artigo apresenta a integração da semiologia com a história pessoal, familiar e exame objectivo, e demonstra como a sintomatologia foi essencial para uma abordagem diagnóstica racional.

**Descrição do caso:** Mulher de 65 anos recorre à consulta por agravamento das suas queixas crónicas de fadiga e poliartralgias. A doente tem esteatose hepática e arritmia cardíaca entre os problemas activos. História familiar de neoplasia maligna do fígado, cardiopatia, diabetes e infertilidade. Entre outras análises, apresenta macrocitose, ferritina – 419ng/ml; índice de saturação da transferrina – 42%. Apesar destes valores não serem suspeitos, foram inseridos no quadro clínico. O teste genético revelou mutações no gene da hemocromatose (HFE). A doente iniciou flebotomias periódicas.

**Comentário:** A hemocromatose primária (HP) é a doença heredo-familiar de transmissão autossómica recessiva mais frequente do mundo. Contudo tem uma grande variabilidade de apresentação clínica. Deve ser considerada quando coexiste fadiga crónica ou disfunção sexual/ infertilidade, artropatia, doença hepática, cardíaca, diabetes ou se estas patologias se identificarem num genograma.

As consequências da HP são evitáveis e algumas reversíveis com o tratamento, pelo que é importante o seu reconhecimento precoce. Os níveis de ferritina e de transferrina são úteis para triar os doentes suspeitos de ter HP. Os critérios de diagnóstico não estão claramente definidos, mas podem incluir factores genéticos em conjunto com sinais e sintomas, estando as mutações do gene HFE muitas vezes associadas à HP. Devem rastrear-se os familiares dos doentes com HP, mas não a população em geral.

**Palavras-chave:** Hemocromatose Primária; Hemocromatose Hereditária; Fadiga; Macrocitose.

## INTRODUÇÃO

Em Medicina Geral e Familiar algumas patologias apresentam-se com múltiplos sintomas, inespecíficos ou associados a doença de *órgão*, resultando em casos clínicos de grande complexidade. Em alguns momentos a integração dos conhecimentos da pessoa doente a nível clínico, familiar e social deve ser revista e reavaliada numa tentativa de simplificar a compreensão dos problemas de saúde. O processo de raciocínio clínico pode culminar num diagnóstico que é muitas vezes a actividade mais gratificante para o médico.

Nunca é demais realçar a importância fundamental para o diagnóstico dos detalhes de sintomas e sua evo-

lução, dos acontecimentos psicossociais do doente, da história familiar, e da revisão tendo em conta os exames complementares.

Neste caso, apresenta-se uma doente com agravamento das suas queixas crónicas de fadiga e poliartralgias. São motivos de consulta muito frequentes, todavia inespecíficos, pelo que se deve proceder a um diagnóstico diferencial algo extenso. Para a abordagem deste caso procedeu-se também ao estudo de macrocitose isolada, que neste caso constituiu um achado laboratorial. O enquadramento destes factos com a história familiar pesada de neoplasia maligna do fígado, cardiopatia, bem como diabetes, artropatia e infertilidade conduziram à suspeita de hemocromatose primária (HP).

A HP, apesar de rara na população geral, constitui a doença heredo-familiar mais frequente na população

\*Médica de Família. Assistente Eventual de Medicina Geral e Familiar do Centro de Saúde da Reboleira – Extensão da Buraca.



caucasiana, devendo ser considerada quando existe um genograma que identifica aquelas patologias. Deve igualmente ser considerada em caso de fadiga crónica, artropatia «anónima», disfunção sexual, infertilidade, muitas vezes em doentes hiperfrequentadores da consulta. A detecção precoce da doença permite, após a instituição terapêutica, um atraso na evolução da história natural da doença, diminuindo a sintomatologia, a incapacidade laboral/social e melhorando a sobrevivência.<sup>1,2</sup>

## DESCRIÇÃO DO CASO

### Identificação

Doente caucasiana de 65 anos, natural de Lisboa e residente na Amadora, casada, com um filho, completou o ensino primário, é doméstica, religiosa católica não praticante, vive com o marido e com a mãe de quem é cuidadora. Constitui-se assim uma família alargada, da classe III de Graffar modificada. O genograma (Figura 1) apresenta os problemas familiares mais relevantes. Destaca-se uma elevada incidência de neoplasias malignas, nomeadamente de neoplasia hepática e do cólon e diabetes mellitus tipo 2 em alguns dos ascendentes da linha materna. Para além da diabetes, a mãe ainda apresenta doença de Parkinson e insuficiência cardíaca grave. Existe infertilidade primária no casal composto pelo único filho e nora. Os estudos efectuados a este casal em consulta de Infertilidade não revelaram alterações (sic, a doente).

### Problemas de saúde activos

- Hipertensão arterial diagnosticada há 28 anos, medicada com valsartan 160mg, hidroclorotiazida 12,5 mg, seguida em consulta de Cardiologia particular, após síncope inaugural. Para avaliação cardiológica realizou Holter-24 horas (2005): taquicardia sinusal, extrassistolia supraventricular e ventricular moderada, com períodos de bigeminismo.
- Gastrite crónica com um episódio de úlcera bulbar há 16 anos complicada de hemorragia digestiva alta em dois episódios, submetida a 1 transfusão, sic, desconhecem-se intercorrências; úlcera actualmente cicatrizada, medicada com esomeprazol 40 mg; teve acompanhamento em consultas de Gastroenterologia e Cirurgia. Efectuou endoscopia digestiva alta (2004) que mostrou: hérnia hiatal, refluxo gastro-

esofágico crónico, gastrite antral.

- Litíase biliar, diagnosticada há 16 anos, auto-medicada com um colerético para alívio de azia. Ecografia abdominal e renovesical (2002): microlitíase vesicular, hepatomegália por esteatose.
- Diverticulose intestinal diagnosticada há 13 anos por colonoscopia total.
- Poliartralgias, pelo que foi observada, há 9 anos, por Reumatologista particular em 2 consultas. RX joelhos (2004): hidrartrose moderada suprarotuliana à esquerda; quisto de Baker à esquerda. RX ombros + ecografia ombros (2004): alterações artrósicas e tendinopatia do supraespinhoso. TAC da coluna lombossagrada (2004): alterações degenerativas diversas.
- Osteoartrose, medicada com glucosamina 1500 mg/dia

### Hábitos

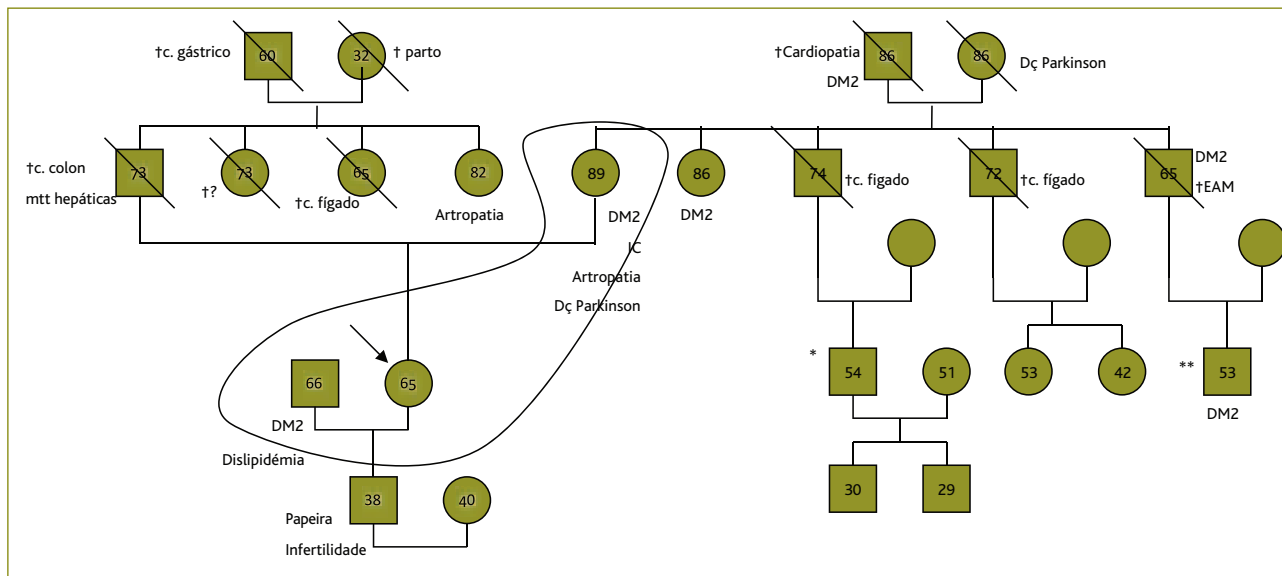
Alimentação variada qualitativa e quantitativamente, com restrição de gorduras e hidratos de carbono, não gosta de carnes vermelhas. Tem um consumo moderado de álcool de cerca de 12 g, ocasional. Nega hábitos tabágicos ou toxicológicos. Refere reacções adversas medicamentosas com paracetamol (cefaleias) e nimesulida (dor hepática, sic).

### Antecedentes obstétricos e ginecológicos:

Menarca aos 12 anos de idade, menstruação de cerca de 3 dias de duração, regular até à menopausa aos 52 anos de idade. Refere um período de 4 anos de infertilidade, pelo que recorreu a consulta especializada e efectuou «tratamentos para engravidar» sic. Gravidez espontânea aos 27 anos de idade, tendo tido aos 3 meses de gestação ameaça de aborto, mas a gravidez prosseguiu sem outras alterações. Parto eutócico, de termo. O recém-nascido não apresentou intercorrências no período neonatal, tendo sido sempre aparentemente saudável na infância e juventude, à excepção de parotidite. Não esteve grávida em nenhuma outra ocasião, apesar da inexistência de qualquer medida contraceptiva.

### Consulta a 24/7/2007

Procurou pela primeira vez a consulta do seu médico de família actual com queixas de dor nos punhos,



**Figura 1.** Genograma

c. – hepatocarcinoma; Dç – doença; DM2 – Diabetes mellitus tipo 2; EAM – Enfarte agudo do miocárdio; mtt. – metástases; \*, \*\* - Portadores de mutação do gene HFE (à *posteri*)

mãos, joelhos durante todo o dia e lombalgia agravada pela marcha, sem febre. Tomou metamizol, sem grande alívio. Ao exame objectivo revelou dores à palpação e mobilização passiva das referidas regiões e edema do punho à direita. Sinais vitais dentro da normalidade. Solicitaram-se exames auxiliares de diagnóstico. Foi medicada com celecoxib 200mg, *uid* durante 5 dias.

#### Consulta a 1/8/2007

Melhorada das queixas articulares. Refere anorexia e agravamento de fadiga e adinamia, sintomas que manifesta desde a altura da menopausa. Refere disúria. Refere ter palpitações, bem como algum desconforto abdominal, ambos esporádicos. Não tem febre, perda peso, nem outros sinais ou sintomas dignos de registo.

Ao exame objectivo a doente apresentava: pressão arterial (PA): 138/82 mmHg; peso 76 kg; altura 152 cm (IMC 33 kg/m<sup>2</sup>); palpação abdominal algo dolorosa em todos os quadrantes, sem defesa ou dor à descompressão; fígado palpável a cerca de 2 cm abaixo do rebordo costal direito, bordo rombo, superfície lisa, mas de difícil precisão pela adiposidade que se interpõe. Articulação dos punhos e interfalângicas proximais dolorosas à pressão, sem edemas. Palpação da tiróide, ausculta-

ção pulmonar e inspecção cutânea sem alterações significativas.

Análises (25/7/2007): ver Quadro 1. Revelam macrocitose e hipercolesterolemia.

Para além dos exames mencionados nos problemas de saúde ainda apresentou os seguintes:

Ecografia da tiróide (2000): heterogeneidade difusa.

Mamografia e colpocitologia (2007) sem alterações significativas.

Osteodensitometria do colo fémur e coluna lombar (2005): *T score* 0,2 e -0,3.

Avaliação: Poliartralgias crónicas agudizadas; fadiga crónica; anorexia; obesidade de grau II; dislipidemia; macrocitose; hepatomegalia; infeção urinária?

Plano: dieta hipocalórica, hipolipídica; incrementar a actividade física, por exemplo através de exercícios em piscina; análises; ecografia abdominal (a última foi efectuada em 2002); após colheita para urocultura, tomar 1 saqueta/dia de fosfomicina durante 2 dias. Referenciação ao seu Reumatologista e à consulta de Fisiatria.

#### Consulta a 4/8/2008

Refere ter melhorado dos sintomas articulares. Deu início a programa de exercícios de hidroginástica. Hoje



vem por edema do pé direito, febre alta com calafrios com 2 dias de evolução e 2 episódios de vômitos. Sem outros sintomas de novo, à excepção de sudorese profusa desde há 2-3 meses. Refere ter tido um episódio de «erisipela» sic há cerca de 6 meses.

Ao exame objectivo revela uma lesão eritematosa e edemaciada no terço inferior da face anterior da perna e pé direitos. Temperatura axilar-38,9°C e PA:130/70 mmHg.

Análises (2/8/2007): ANA, RAtest e Waaler-Rose-negativos; ácido fólico-15 ng/ml (2,7-17,0); Vitamina B12-415pg/ml (175-1500); Ferritina-419ng/ml (N<300); Ferro sérico-83microg/dl (37-145); Transferrina-197ng/dl (10-300ng/dl); Urina II-Múltiplos leucócitos e Hemoglobínúria (uma cruz); Urocultura-negativa. Cálculo do índice de saturação de transferrina (IST) 42,1%.

Ecografia abdominal (9/7/2008): Esteatose hepática.

Avaliação: Erisipela? Ferritina elevada. Leucocitúria e hemoglobínúria. Esteatose hepática. Hemocromatose?

Plano: Análises urgentes; pedido para análise de mutações no gene associado à hemocromatose (HFE); Penicilina 1.200.000U IM; Celecoxib 200 mg.

A **8/9/2008** chega informação genética por carta: «Possui mutação c845G>A em homozigotia (p.C282Y) (no gene associado à hemocromatose); não possui mutação c.187c». Informa-se a doente por telefone. A doente refere ter melhorado progressivamente a partir do 7.º dia após a última consulta. Referencia-se a doente para consulta de Gastroenterologia.

#### Consulta no domicílio a 4/2/2009:

A doente foi à consulta de Gastroenterologia e efectuou a primeira flebotomia de 300 ml de sangue a 15/1/2009. (Vai efectuar tratamentos mensais).

Doente independente (escala de Katz), apesar de existirem períodos de tempo em que não se sente capaz de executar actividades instrumentais da vida diária, como limpeza doméstica, preparação de refeições, deslocação em transportes públicos. Avaliação cognitiva normal

pelo Mini teste mental (*Mini mental state examination*); Depressão ligeira pela Escala geriátrica da depressão (*Geriatric depression scale*). O APGAR familiar de Smilks-tein alto (9 pontos) revela a percepção de uma boa funcionalidade familiar. A doente habita o 2.º andar de um prédio com elevador, num apartamento próprio, condições de salubridade, água, luz, telefone, sem entraves arquitectónicos para a sua mobilidade.

QUADRO I. Valores laboratoriais a 25/07/2007 e a 4/8/2008.

	25/7/2007	4/8/2008
Eritrócitos	4,2 x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	
Hemoglobina	14,9 mg/dl	14,2
VGM	103fl	101
HGM	36 pg	34,5
CMHG	35%	36,5%
Hematócrito	36.7%	
Leucócitos	4,6x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	10,3x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>
Contagem diferencial	sem alterações	NF 80%
Reticulócitos		1,8%
VS	10 mm	56 mm
Plaquetas	251x10 <sup>9</sup> /l	
Glicémia	95 mg/dl	
Colesterol total	243 mg/dl	
Triglicéridos	132 mg/dl	
Colesterol-HDL	63,4 mg/dl	
Colesterol-LDL	149 mg/dl	
Creatinina	0,8 mg/dl	0,8
Ionograma		normal
AST	23U/l	22
ALT	29U/l	22
Fosfatase alcalina	45UI/l	49
Gama-GT	30UI/l	37,9
Electroforese proteínas	sem alterações	
TSH	2,12μU/mL	
fT4	1,0 ng/dl	
PCR	0,1 mg/dl	
Urina II	150 leucócitos/ campo, hemoglobina (uma cruz).	

Análises: ver Quadro 1.

Plano: Cuidados alimentares e de actividade física; Pedido de análises que incluem: hemograma, função renal, função hepática, reavaliação do estudo do ferro, perfil lipídico, alfa-fetoproteína, serologias virais hepáticas, HIV; anticorpos antitiroideus, cortisol, ACTH, CK, porfirinas urinárias e séricas; electroforese hemoglobinas, electroforeses das imunoglobulinas, beta2microglobulina, albumina, Tempo de protrombina, alfa-fetoproteína, metabolismo fosfocálcico, Coombs directo e indirecto, Haptoglobina, C2, C4, ANCA's; urina II e urocultura; TAC abdominal; RX mãos, pés e joelhos; Ecocardiograma; Holter; trazer outros exames; consulta de Gastroenterologia. Referenciação para consulta de Genética para encaminhamento dos familiares.

### Problemas de saúde

Em sùmula, os problemas de saúde activos são: hemocromatose hereditária, obesidade de grau II, hipertensão arterial essencial, hipercolesterolemia, arritmia cardíaca, polioosteartroses, gastrite crónica, hérnia do hiato, doença de refluxo gastro-esofágico, litíase vesicular, esteatose hepática, diverticulose, depressão ligeira. Outros problemas de saúde em vigilância: risco de hemorragia gastrointestinal, qualidade vida e fadiga. Não podemos esquecer que a doente é, por sua vez, cuidadora de dependente.

Problemas de saúde por resolver: lesões erisipelóides, dor recorrente abdominal, doença articular inflamatória?

### Plano de actuação

Educação e aconselhamento: explicar como funciona a doença e o tratamento e promover a adesão medicamentosa. Aconselhamento para prevenção de quedas e prevenção de sequelas de imobilização, nomeadamente actividade física ao ar livre e manter os exercícios aquáticos alternadamente com exercícios aeróbicos nos períodos intercrise.

Dieta polifractionada, hipossalina, com preponderância de fibras, com restrição de gorduras saturadas e restrição moderada de hidratos de carbono; evitar ingestão de carne vermelha e vísceras. Evitar frutos do mar e o consumo de álcool. Pode beber chá à vontade. Terapêutica: evitar polivitamínicos enriquecidos com ferro ou vitamina C; após a flebotomia deve fazer in-

gestão hídrica e dieta rica em folatos e vitamina B12 para suportar a aceleração da eritropoiese que ocorre com a terapêutica. As fontes mais ricas de folatos são legumes e hortaliças de cor verde, como o espinafre ou alface. Os humanos não conseguem produzir a vitamina B12, embora a armazenem nas células, em particular no fígado. A vitamina B12 é sintetizada unicamente pelas bactérias e leveduras, encontrando-se nos alimentos derivados dos animais, no leite e nos ovos.

Aconselha-se ainda vacinação contra a hepatite B, contra a gripe anualmente e pneumocócica de 5-5 anos.

Exames complementares e consultas médicas: Clínica Geral trimestral se assintomática; Manter as restantes consultas e na periodicidade indicada, mantendo uma comunicação interdisciplinar e uma vigilância clínica e laboratorial organizada. Sendo a cirrose o principal factor preditivo que afecta a sobrevida, sugere-se uma monitorização hepática laboratorial e ultrasonográfica com periodicidade anual. Monitorizar o metabolismo do ferro. Sugerir os rastreios oncológicos periódicos.

Familiar/Social: Mostrar disponibilidade para discutir informação acerca da doença e o *seu papel. Medidas de apoio ao seu alcance dos familiares que o desejem.*

### COMENTÁRIO

Este artigo relata o caso de uma mulher de 65 anos com queixas de fadiga crónica, artropatia, esteatose hepática, arritmia cardíaca, história pessoal de subfertilidade, e história familiar de morte por hepatocarcinoma e doença cardíaca, a quem incidentalmente foi encontrada macrocitose (VGM > 98).

A fadiga é uma das queixas mais frequentes em Cuidados de saúde primários e é referida por cerca de 20-25% de todos os doentes.<sup>3</sup> A fadiga fácil nesta doente não cursa com alterações do neurónio motor ou musculares.

Em relação a este caso, a fadiga crónica da doente não aparenta ser originada por uma perturbação do humor – negou tristeza e a atitude e o discurso na consulta teve um conteúdo positivo. Apresenta uma sintomatologia variada, mas consistente, associada a alterações objectivas, o que não acontece em geral nas doenças do foro psiquiátrico. A doente não é hiperfrequentadora de consultas no Centro de Saúde e nega



disfunções familiares ou sociais. Estes dados parecem excluir, numa primeira análise, uma causa psicológica para explicar o quadro.

Os anti-hipertensores poderão originar cansaço, sobretudo os beta-bloqueantes, mas o sintoma regride com a suspensão do fármaco. Neste caso, a doente já tinha sintomas de cansaço inusitado antes de iniciar a terapêutica hipotensora. O grupo de hipotensores prescritos variou ao longo dos 28 anos de hipertensão, não tendo sidas notadas alterações significativas do cansaço. A doente negou a utilização de outros medicamentos frequentemente implicados na fadiga, tais como antidepressivos, hipnóticos ou anti-histamínicos.

A pesquisa das patologias mais prevalentes que cursam com fadiga crónica foi negativa – diabetes, patologia tiroideia, alterações do metabolismo fosfo-cálcico, alterações iónicas. A inexistência de perda de peso e anorexia prolongada parece afastar a possibilidade de malignidade oculta. Os dois episódios de febre foram de curta duração, mas poderíamos estar perante uma febre recorrente atribuída a doença infecciosa ou conectivite. A história epidemiológica parece não ser concordante com doenças parasitárias ou tropicais, mas podemos deixar esta hipótese para 2.<sup>a</sup> linha. Por outro lado, a ausência de tosse e os achados normais no RX tórax afastam à partida uma doença pleuroparenquimatosa ou pulmonar obstrutiva crónica. O estudo ecográfico cardíaco permite excluir insuficiência cardíaca ou valvular como causa de fadiga. A presença da doença de refluxo gastro-esofágico cursa nesta doente sem problemas de sono. Parecem restar como hipóteses doenças metabólicas ou de sobrecarga e ainda outras endocrinopatias.

Fadiga crónica, artralguas e problemas hepáticos e cardíacos encontram-se associados a múltiplas etiologias e doenças sistémicas.

A doente refere artralguas persistentes, de agravamento recorrente e difíceis de ceder aos analgésicos e anti-inflamatórios. O exame físico revela aumento de volume e dor no punho direito e interfalângicas proximais. A doente tem força diminuída nessa mão. A artropatia desta doente é incomum, nas articulações da mão apresenta características inflamatórias, mas, em outras, a artropatia tem características mecânicas e é de tipo degenerativo a nível radiológico. Nesta doente, a dor articular incidiu também sobre a colu-

na, joelhos, articulações coxo-femorais, temporo-mandibulares. Os marcadores inflamatórios encontraram-se elevados (VS, PCR e ferritina), os valores de factor reumatóide e ANA foram negativos, pelo que se colocou a hipótese de tratar-se de uma artropatia seronegativa.

As alterações cardíacas e hepáticas observadas são encontradas em doentes obesos com dislipidémia e hipertensão e não se integram em nenhuma síndrome só por si. A história familiar de morte por doença grave do fígado parece estar ligada a uma doença hereditária, bem como a história de sub-fertilidade e da infertilidade do único descendente.

Para estudo diagnóstico de macrocitose sem outras alterações hemorreológicas, solicitaram-se análises que incluíram doseamento de vitamina B12 e doseamento de ácido fólico.

A megaloblastose surge a partir da diminuição da síntese de ADN, mantendo-se inalterada a síntese de ARN. Deste modo existe a formação incrementada de componentes citoplásmicos numa célula em divisão mais lenta e o resultado é o de uma célula com um tamanho maior que o normal.

As causas principais de aumento do tamanho dos eritrócitos são deficiência de vitamina B12 ou deficiência de ácido fólico, análises que nesta doente são normais.

A macrocitose com valores normais de ácido fólico ou vitamina B12 pode ter origem na homocistinúria ou em alterações do metabolismo interno destas substâncias (nomeadamente a S. Lesch-Nyhan), mas em geral estas associam-se a anemia que surge na infância e a S. Lesch é exclusiva do sexo masculino. Ainda existe a macrocitose familiar benigna, mas é um diagnóstico de exclusão.<sup>4</sup>Do estudo do processo da mãe não existe macrocitose.

A macrocitose é determinada por métodos automáticos e pode ser facilmente confundida na presença de uma elevação dos valores de reticulócitos. Na anemia hemolítica ou pós-hemorragica os reticulócitos são libertados prematuramente da medula e originam um VGM aumentado. Contudo, não existe anemia neste caso, nem os valores laboratoriais apontam para anemia hemolítica e os valores de reticulócitos são normais nesta doente.

A situação clínica mais provável que cursa com ma-





crocitose isolada é a doença hepática. A ecografia abdominal, efectuada em 2002, evidenciou alterações compatíveis com esteatose hepática, estando os valores de colesterol aumentados. Esta ocorrência é muito comum nos obesos. Os doentes com esteatose hepática podem apresentar macrocitose que é secundária aos depósitos aumentados de colesterol ou fosfolípidos na membrana dos glóbulos vermelhos. Estes depósitos ampliam a área de superfície da membrana eritocitária<sup>5</sup> e pode ser este o mecanismo responsável pela macrocitose nesta doente com obesidade e dislipidémia.

Apesar de tudo temos sempre que pensar no etanolismo associado, pois é outra etiologia frequente de macrocitose. Quando questionada acerca do consumo de álcool com uma atitude disponível e não crítica, a doente referiu ter um consumo ocasional e moderado, o que é congruente com a ausência de outras alterações analíticas de função hepática ou outros sinais de etanolismo crónico, com a sua atitude responsável em cuidar de si e da sua mãe e a inexistência de problemas relacionais ou legais.

Pediou-se o estudo do ferro para completar a avaliação globular periférica e avaliar as reservas de ferro numa doente com estados inflamatórios recorrentes. A análise do metabolismo do ferro revelou uma elevação dos valores de ferritina (depósitos tecidulares de ferro) e o cálculo do IST foi de 42,1%.

Os valores elevados de ferritina poderão ser encontrados em diversas alterações inflamatórias e infecciosas, como a erisipela ou hepatites virais,<sup>6</sup> pois a ferritina é um marcador inflamatório. Outra causa poderia ser a esteatohepatite da obesidade.

Em face da plêiade sintomatológica, da análise etiológica para fadiga e macrocitose e da história familiar características, os níveis elevados de ferritina fizeram lembrar a hemocromatose.

### A hemocromatose

A HP é a doença genética autossómica mais prevalente do mundo e por este motivo deve ser recordada perante a possibilidade de uma doença heredofamiliar.<sup>2</sup>

É uma doença autossómica recessiva associadas a várias mutações genéticas. Foram identificadas cerca de 20 mutações no gene HFE do cromossoma 6, sendo que, de entre elas, as mais comumente associadas são

duas: C282Y e H63D. Cerca de 90% dos afectados são homozigotos para a mutação C282Y ou heterozigotos compostos C282Y/H63D.

É uma condição relativamente frequente em caucásianos, afectando 1 em 200 pessoas de ascendência norte-europeia, e estima-se estar presente em 3-5 em 1000 pessoas da população geral<sup>7</sup>, podendo chegar a 10% a prevalência de portadores heterozigóticos.

Portugal e Itália são dos países da Europa com menor prevalência de portadores da alteração genética do gene HFE, estimada em 3 em cada 1000 indivíduos. Curiosamente existem diferenças regionais em Portugal. Encontramos no Norte do país uma maior prevalência de portadores da mutação C282Y. Este facto pode ter explicação no facto de a mutação evitar um estado de ferro-pénia quando existe reduzida ingestão ou aumento das necessidades, como acontece, por exemplo, durante a gravidez. A grande maioria das mulheres com mais de 10 filhos vive no Norte do país. Por outro lado, no Sul do país, bem como nos países mediterrânicos, com alguma incidência de malária, as forças selectivas naturais terão actuado no sentido de diminuir a prevalência da mutação do gene HFE, evitando excessos de ferro sérico, o que resultaria na protecção dos indivíduos contra a gravidade da malária.<sup>8</sup>

A mutação dos genes HFE resulta, após várias interações, na sobreprodução do complexo-transporte de ferro localizado na bordadura em escova das células intestinais, conduzindo ao incremento da absorção intestinal de ferro. A acumulação de ferro nos órgãos e tecidos, pode induzir um compromisso funcional, em particular do fígado, pâncreas, coração, articulações e hipófise. A lesão destes órgãos pode conduzir a cirrose, diabetes, alterações da condução cardíaca, artropatia, hipogonadismo, apesar da expressão clínica ser muito variável. O excesso de ferro, quando depositado na pele, confere-lhe um tom bronzeado, mais evidente na face, nas superfícies extensoras, dorso das mãos e cicatrizes.

Num estudo, a penetrância – a probabilidade de que indivíduos geneticamente alterados desenvolverem doença clínica evidente – da homozigotia C282Y em homens com cerca de 65 anos foi de 28%, e em mulheres foi de cerca de 1%.<sup>9,10</sup> Os efeitos clínicos da mutação H63D não são tão evidentes, mas os heterozigóticos compostos podem desenvolver sobrecarga de ferro.<sup>11</sup>



### O rastreio

A doença é mais evidente e mais grave nos doentes do sexo masculino, a partir dos 40-50 anos de idade. Deverá existir suspeita diagnóstica em qualquer idade na vida adulta, quando estiverem presentes fadiga crónica inexplicada, artralgia «anónima», aminotransferases elevadas sem motivo aparente, principalmente quando esta elevação for inferior a três vezes o limite superior da normalidade. Nas idades mais jovens suspeitar se existe artrite de causa obscura, infertilidade ou sub-fertilidade.<sup>12</sup>

Se existe suspeita clínica, faz-se o rastreio. Habitualmente um valor de ferritina > 200 µg/mL (> 200 microgr/L na mulher premenopausa e > 300 microgr/L nos homens ou mulheres em pós-menopausa) e uma IST > 45% (IST > 45% nas mulheres em pré-menopausa e > 55% nos homens e mulheres em pós-menopausa) indicam a necessidade de se prosseguir para o estudo do gene HFE. O IST está descrito como tendo uma sensibilidade de >90% para o diagnóstico de hemocromatose.<sup>12</sup>

De momento não se defende o rastreio para a população geral, pois a penetrância é reduzida. Se existir suspeita, o teste com melhor custo-eficácia será a determinação da capacidade de fixação do ferro na idade de 20-30 anos.<sup>10,13,14,15</sup> (< 26 µmol/L nos homens, e < 33 µmol/L em mulheres), pois é mais económico, e tem uma sensibilidade e especificidades semelhantes às do IST.<sup>16</sup>

### O diagnóstico

Não existem critérios de diagnóstico bem definidos de HP. O diagnóstico geralmente baseia-se em características clínicas e genéticas, mas varia entre os vários grupos de especialistas. O teste genético ao ADN pesquisa 2 mutações genéticas HFE (C282Y e H63D). São indicados para confirmação diagnóstica, como testes preditivos para familiares de doentes que tenham risco aumentado da doença, para identificação de portadores, e para diagnóstico pré-natal. É importante realçar que a presença de um certo genótipo determina apenas susceptibilidade genética e não faz o diagnóstico de hemocromatose que requer, além das alterações clínicas, outras análises, de acordo com os órgãos alterados.<sup>17,18,19</sup>

Diagnostica-se HP na ausência de outras causas conhecidas de sobrecarga de ferro, como transfusões repetidas, porfíria cutânea tarda, ingestão excessiva de ferro.

A biópsia hepática é considerada o teste *gold standard* para o diagnóstico definitivo. Usa-se para revelar a sobrecarga de ferro através de métodos de coloração. Actualmente a existência de testes genéticos muitas vezes substitui o recurso a esta técnica.<sup>2</sup>

A fadiga é o sintoma mais frequente na altura do diagnóstico, sendo proeminente em estágios pré-cirróticos e cirróticos, mesmo com enzimas hepáticas muitas vezes normais. A doente refere ter piorado após a menopausa, altura em que ocorre a cessação definitiva do efeito protector das menstruações, e a partir daí poderá ter acelerado a deposição de ferro.

A artropatia associada a hemocromatose é uma condição não inflamatória e assemelha-se a uma artropatia degenerativa, encontrada em cerca de 25 a 50% dos doentes. Na hemocromatose a doença articular tem um início insidioso, é simétrica e progressiva. Pode ocorrer em qualquer estágio durante o curso da doença, mas raramente é a manifestação inicial. Atinge articulações pouco habituais na osteoartrose. Inicialmente pode envolver as articulações das mãos, em particular as 2.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> articulações metacarpofalângicas, e posteriormente joelhos, coxo-femorais, tornozelos e ombros. Pode ocorrer dor, edemas e rigidez ligeiros a moderados, mas habitualmente sem eritema, calor ou deformação.<sup>20</sup>

Os achados radiológicos característicos não foram observados nesta doente. Consistem nas extremidades em «quadrado» e osteofitose «em gancho» ou «em bico» que se encontram nos aspectos radiais dos metatarsos, estreitamento do espaço interarticular e esclerose simétrica, quistos subcondrais nas epífises dos ossos da mão e alguns ossos do carpo.<sup>21</sup>

A nível celular e histológico o que acontece é a deposição de cristais de cálcio pirofosfato desidratado (condrocalcinose ou pseudogota) promovida pelos sais férricos, que provocam a disfunção dos condrocitos e das células reticuloendoteliais da membrana sinovial.

A artropatia revelou-se refractária a uma terapêutica abrangente e, por isso, a doente deverá prosseguir para uma consulta de Reumatologia e Ortopedia a fim de a orientar no sentido da melhor solução de alívio.

No caso de um doente com osteoartrose, doença reumatológica inflamatória ou gota terem uma evolução atípica deve ser efectuado o rastreio da mutação do gene HFE.<sup>22,23</sup>





Neste caso, as alterações do fígado não levantam a suspeita de HP. A hipótese de doença hepática avançada, em que a função hepática pode estar conservada,<sup>25</sup> é remota pois não existem outras alterações.

A cardiomiopatia da hemocromatose é de tipo infiltrativo, gerando alterações restritivas que podem conduzir a insuficiência cardíaca. Podem existir anomalias do sistema de condução mioelétrico, *qualquer das quais* tem sido associada a morte súbita. O ferro também se deposita nas artérias coronárias e noutros vasos do corpo, contribuindo para os acidentes vasculares, em especial o *enfarto* agudo do miocárdio precoce e trombozes vasculares periféricas.<sup>26</sup>

O depósito aumentado de ferro nos tecidos pode ocasionar deficiências glandulares por hipopituitarismo, alterações subclínicas da glândula tireóideia, do metabolismo do cortisol ou outras subfunções metabólicas e nesta doente poderá ter originado alterações subclínicas dificultando a sua fertilidade e eventualmente ter contribuído para o peso excessivo.

### O tratamento

O tratamento principal consiste na depleção de ferro por flebotomias periódicas. A melhoria da sobrevida em doentes não cirróticos baseou-se em séries de casos sem controlos e é aceite pela maioria dos hepatologistas, mas a eficácia da flebotomia ainda não está estabelecida em definitivo.<sup>2</sup> Com a terapêutica, a taxa de sobrevida aos 5 anos aumentou de 33 para 89%.<sup>11</sup> Se os doentes não forem tratados a morte pode ocorrer por insuficiência cardíaca congestiva (30%), insuficiência hepática, hipertensão portal (25%) ou hepatocarcinoma (30%).

Após a flebotomia devem ser tomadas precauções para evitar a hipotensão ortostática, começando por uma boa hidratação e medição da pressão arterial. A dieta adequada em proteínas, vitamina B12, ácido fólico deve ser estimulada para suportar a eritropoiese acelerada que ocorre com o tratamento. Os níveis de ferritina sérica são os marcadores mais fiáveis e mais baratos para medir a resposta ao tratamento, que deve ser mantido até níveis de 100mg/dl, com hematócrito entre 35 a 40%.<sup>27</sup>

Os pacientes devem evitar suplementos de ferro, vitamina C (que aumenta a absorção intestinal de ferro) e ingestão excessiva de carne vermelha (uma fonte rica

em ferro). Além disto, não devem ingerir bebidas alcoólicas (que podem acelerar a lesão hepática) e frutos do mar, principalmente ostras cruas, já que têm sido descritos casos de infecções fatais por ostras contaminadas com *Vibrio vulnificus* em pacientes com HP. Existe também uma maior predisposição a infecções por *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes* e *Pasteurella pseudotuberculosis*, possivelmente por disfunção dos linfócitos CD8 e macrófagos.<sup>27</sup>

A doente tem um bom prognóstico global, pois não apresenta os principais factores de pior prognóstico, ou seja, não é portadora de infecção pelos vírus VHB e VHC, tem consumos alcoólicos apenas esporádicos, não tem alterações da função hepática e encontra-se sob tratamento.

Apesar de tudo a doente tem tido crises álgicas articulares com alguma frequência. A artralgia é o principal sintoma que piora a qualidade de vida da doente e não se espera que seja modificada pelo tratamento. São esperados períodos de incapacidade funcional. Felizmente a doente tem a colaboração do marido, filho e vizinhos e beneficia do apoio de uma empregada doméstica algumas horas diárias, quando necessário.

A doente referiu que, após a consulta de Genética, 2 primos revelaram alterações clínicas e genéticas compatíveis com hemocromatose, apoiando mais uma vez o diagnóstico. (assinalado com asteriscos na Figura 1.) Em conclusão, resta lembrar que a hemocromatose hereditária é rara na população geral, mas existe e está muitas vezes mascarada sob outros diagnósticos. A sua suspeita surge muitas vezes de uma análise complementar da história clínica temporal com a história familiar.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2006 Aug 1; 145(3):204-8.
2. Schmitt b, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005 Oct 4; 143(7):522-36.
3. Goroll AH, Mulley GA Jr. Primary Care Medicine: Office evaluation and management of the adult patient. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009. p. 465.
4. Sechi LA, De Carli S, Catena C, Zingaro L, Bartoli E. Benign familial macrocytosis. *Clin Lab Haematol* 1996 Mar; 18 (1): 41-3.
5. Brick W, Burgess R. Macrocytosis. Updated: Jun 27, 2006. *Medscape*. [acedido em 31/01/2009].



6. Wong K, Adams PC. The diversity of liver diseases among outpatient referrals for an elevated serum ferritin. *Can J Gastroenterol* 2006 Jul; 20 (7):467-70.
7. Niederau C, Niederau CM, Lange S, Littauer A, Abdel-Jalil N, Maurer M, et al. Screening for hemochromatosis and iron deficiency in employees and primary care patients in Western Germany. *Ann Intern Med* 1998 Mar 1; 128 (5): 337-45.
8. Cardoso CS, Oliveira P, Porto G, Oberkanins C, Mascarenhas M, Rodrigues P, 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. *Eur J Hum Genet* 2001 Nov; 9 (11): 843-8.
9. Brett AS. What is the penetrance of hereditary hemochromatosis? Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/569995> [acedido em 31/10/2010].
10. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology* 2002 Mar; 122 (3): 646-51.
11. Shaheen NJ, Lawrence LB, Bacon BR, Barton JC, Galanko J, Martin CF, et al. Insurance, employment, and psychosocial consequences of a diagnosis of hereditary hemochromatosis in subjects without end organ damage. *Am J Gastroenterol* 2003 May; 98 (5): 1175-80.
12. Goldschmidt H, Spiera H, Schumacher HR Jr, Zaroulis CG. Idiopathic hemochromatosis presenting as amenorrhea and arthritis. *Am J Med* 1987 May; 82 (5): 1057-9.
13. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000; 32 (1 Suppl): 48-62.
14. Cogswell ME, McDonnell SM, Khoury MJ, Franks AL, Burke W, Brittenham G. Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med* 1998 Dec 1; 129 (11): 971-9.
15. Baer DM, Simons JL, Staples RL, Rumore GJ, Morton CJ. Hemochromatosis screening in asymptomatic ambulatory men 30 years of age and older. *Am J Med* 1995 May; 98 (5): 464-8.
16. Adams P, Reboussin DM, Leidecker-foster C, Moses GC, McLaren GD, Dawkins FW, et al. Comparison of the unsaturated iron binding capacity with transferrin saturation as a screening test to detect C282Y homozygotes for hemochromatosis in 101,168 participants in the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Clin Chem* 2005 Jun; 51 (6): 1048-52.
17. Powell LW, McLaren GD. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Annals Intern Med* 2000 Feb 1; 132 (3): 245-6.
18. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease. *N Eng J Med* 2004 Jun 3; 350 (23): 2383-97.
19. Acton RT, Barton JC, Passmore LV, Adams PC, McLaren GD, Leidecker-Foster C, et al. Accuracy of family history of hemochromatosis or iron overload: the hemochromatosis and iron overload screening study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Aug; 6 (8): 934-8.
20. Ly JQ, Beall DP, Ahluwalia JS. Hemochromatosis arthropathy. *Appl Radiol* 2006 Aug; 35 (8). Disponível em: <http://www.appliedradiology.com/Issues/2006/08/Cases/Hemochromatosis-arthropathy.aspx> [acedido em 31/10/2010].
21. Inês LS, da Silva, Malcata AB, Porto AL. Arthropathy of genetic hemochromatosis: a major and distinctive manifestation of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001 Jan-Feb; 19 (1): 98-102.
22. Arnett FC, Edswothy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 Mar; 31 (3): 315-24.
23. Wernicke D, Seipelt E, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Manifestation of rheumatoid arthritis in a patient with hereditary haemochromatosis. *Rheumatol Int* 2006 Aug; 26 (10): 939-41.
24. Eyres KS, McCloskey EV, Fern D, Rogers S, Beneton M, Aaron JE, et al. Osteoporotic fractures: an unusual presentation of haemochromatosis. *Bone* 1992; 13 (6): 431-3.
25. Bhavnani M, Lloyd D, Bhattacharyya A, Marples J, Elton P, Worwood M. Screening for genetic haemochromatosis in blood samples with raised alanine aminotransferase. *Gut* 2000 May; 46 (5): 707-10.
26. Lubitz SA, Goldbarg SH, Mehta D. Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2008 Jul-Aug; 51 (1): 58-73.
27. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998 Dec 1; 129 (11) :932-9.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

cristina.nunes@csreboleira.min-saude.pt

Recebido em 25/05/2009

Aceite para publicação em 15/09/2010



---

## ABSTRACT

### A CLINICAL CASE OF PRIMARY HEMOCHROMATOSIS

**Introduction:** The purpose of this case presentation is to alert the family doctor for the existence of hemochromatosis in clinical practice. Usually hemochromatosis presents nonspecifically, including fatigue and arthralgia, two of the most frequent reasons of consultation in General Practice. This article presents the integration of this semiology with the personal and familial history and physical examination and how it was essential for a rational diagnostic approach.

**Case description:** 65 year old female, recurs for worsening of his chronicle complaints of fatigue and poliartihralgia. The heath patient problems are: hepatic steatosis and cardiac arrhythmia; family history of liver cancer, cardiomiopathy, diabetes, arthropathy and infertility. Among the laboratorial results was the finding of macrocytosis, ferritin – 419 ng/ml and tansferrin saturation index – 42%.

Although the value was not considered suspect, it was inserted in the clinical picture. The genetic test revealed mutations on the hemochromatosis gene (HFE). The patient started periodic phlebotomy.

**Comment:** Primary hemochromatosis (HP) is the most common heredo-familiar disease of recessive autossomic transmission of the world, but has a diverse variability of clinical presentation. One should consider it when coexists chronic fatigue, sexual dysfunction/infertility, arthropathy, hepatic, cardiac disease, diabetes or if these conditions are identified on a genogram.

The consequences of hereditary hemochromatosis are preventable and some are reversible with treatment, so the importance of early acknowledgement. Ferritin and transferrin levels are useful to sort suspicious patients for hereditary hemochromatosis. Diagnostic criteria are not clearly established, but they include genetic factors together with symptoms and signs. We should screen siblings of patients with primary hemochromatosis, but not the general population.

**Keywords:** Hereditary Hemochromatosis; Primary Hemochromatosis; Fatigue; Macrocytosis

---