UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DÉBORA CHAVES LOBO DE MELO
MIRELLE GOMES MOUTINHO DA SILVA LIMA

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E SUAS VARIANTES DE APRESENTAÇÃO: RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO
2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DÉBORA CHAVES LOBO DE MELO
MIRELLE GOMES MOUTINHO DA SILVA LIMA

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E SUAS VARIANTES DE APRESENTAÇÃO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a obtenção
do grau de médico

Orientador: Dra. Viviane Lozano Espasandin

RIO DE JANEIRO
2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DÉBORA CHAVES LOBO DE MELO
MIRELLE GOMES MOUTINHO DA SILVA LIMA

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E SUAS VARIANTES DE APRESENTAÇÃO: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a obtenção
do grau de médico

Aprovado por: Prof._____
Prof._____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO
2025

DEDICATÓRIA

Com imensa gratidão e carinho dedicamos este trabalho a todos que fizeram parte da nossa trajetória até aqui. Aos nossos professores e preceptores, que com paciência, sabedoria e dedicação contribuíram para nossa formação médica. Aos nossos amigos e colegas de jornada, que dividiram conosco os desafios, as conquistas e alegrias deste longo caminho. E de forma especial dedicamos também aos nossos familiares, pelo amor incondicional, apoio constante e por acreditarem em nós mesmo nos momentos mais difíceis. Sem vocês, nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à nossa professora Viviane Lozano Espasandin, pela orientação cuidadosa, incentivo constante, dedicação, experiência e disponibilidade ao longo de todas as etapas deste trabalho. Às nossas famílias por compreenderem nossas ausências e acolherem nossas angústias. Aos pacientes que confiaram em nós durante este processo de aprendizado, servindo como fonte de conhecimento e humanidade. E principalmente a Deus, por nos conceder a graça, a sabedoria e a perseverança necessárias para a conclusão desta etapa tão importante de nossas vidas.

“CONHECER A DOENÇA É O PRIMEIRO PASSO PARA VENCÊ-LA.”

Hipócrates

RESUMO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença sistêmica e genética, ocasionada por uma mutação em genes que controlam a via regulatória do ferro, gerando sobrecarga do íon nos tecidos. A alteração desse processo regulatório leva ao acúmulo progressivo de ferro, sendo o tecido hepático o principal sítio de depósito. A maioria dos pacientes tornam-se sintomáticos entre 40 e 50 anos, devido ao aumento da absorção intestinal de ferro, superior às necessidades orgânicas. A síndrome clínica é tardia e responsável por morbidade e prejuízo à qualidade de vida dos pacientes. Medidas de investigação e diagnóstico adequado modificam por completo a história natural da doença e permitem o envelhecimento saudável de todo um grupo familiar. O trabalho é um estudo observacional descritivo, do tipo relato de caso com o objetivo de apresentar, conceituar e discutir o caso de um paciente portador de hemocromatose hereditária com mutação heterozigótica da variante C282Y, assintomático, mas que mantém níveis elevados de ferritina e índice de saturação de transferrina em níveis normais. Apesar da variação em heterozigose não ser associada à desfechos desfavoráveis, o paciente do caso apresenta, aos 46 anos, depósito de ferro no fígado, condição que pode evoluir para fibrose se não for devidamente acompanhada. Portanto, um dos pontos importantes da discussão do trabalho é atestar os benefícios do diagnóstico precoce e o impacto na saúde e qualidade de vida do portador, alterando significativamente a evolução da doença.

PALAVRAS-CHAVE: “hemocromatose”; “hiperferritinemia”; “distúrbios do metabolismo do ferro”.

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) is a systemic and genetic disease caused by a mutation in genes that control the iron regulatory pathway, generating an overload of the ion in the tissues. The alteration of this regulatory process leads to the progressive accumulation of iron, with the liver tissue being the main site of deposit. Most patients become symptomatic between 40 and 50 years of age, due to increased intestinal absorption of iron, which exceeds organic needs. The clinical syndrome is late in onset and is responsible for morbidity and impairment of the quality of life of patients. Investigation and adequate diagnosis measures completely change the natural history of the disease and allow healthy aging of an entire family group. This work is a descriptive observational study, of the case report type, with the objective of presenting, conceptualizing and discussing the case of a patient with hereditary hemochromatosis with heterozygous mutation of the C282Y variant, asymptomatic, but who maintains high levels of ferritin and transferrin saturation index at normal levels. Although heterozygous variation is not associated with unfavorable outcomes, the patient in this case, at age 46, has iron deposits in the liver, a condition that can progress to fibrosis if not properly monitored. Therefore, one of the important points of discussion in this study is to attest to the benefits of early diagnosis and its impact on the health and quality of life of the patient, significantly altering the progression of the disease.

KEYWORDS: “hemochromatosis”; “hyperferritinemia”; “iron metabolism disorders”.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

CHC	Carcinoma Hepatocelular
ECG	Eletrocardiograma
HFE	High Iron Fe
HH	Hemocromatose Hereditária
HH1	Hemocromatose Hereditária Tipo 1
IMC	Índice de Massa Corpórea
IST	Índice de Saturação de Transferrina
METAVIR	Metanálise dos dados histológicos na Hepatite Viral
RM	Ressonância Magnética

LISTA DE FIGURAS E IMAGENS

Figura 1 – Algoritmo Algoritmo proposto pela Academia Americana de Gastroenterologia para diagnóstico e tratamento da Hemocromatose. 35
Imagem 1 - Ressonancia Magnética de Abdome 34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exames Laboratorias realizados em Abril de 2024. 33
Tabela 2 – Exames Laboratorias realizados em Junho de 2023. 34
Tabela 3 – Exames Laboratorias realizados em Maio de 2022. 35

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO 13

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 15

2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO 15

2.2 EPIDEMIOLOGIA 17

2.3 FISIOPATOLOGIA 19

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES 19

2.5 DIAGNÓSTICO 22

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 25

2.7 TRATAMENTO E MANEJO DA DOENÇA 26

3 – MATERIAL E MÉTODOS 28

3.1 – DESENHO 28

3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA 29

4 – RELATO DE CASO 29

5 – DISCUSSÃO 33

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS 36

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 38

1 – INTRODUÇÃO

O ferro é um mineral essencial nos processos fisiológicos do organismo humano e desempenha função importante no metabolismo celular. É primordial para o transporte de oxigênio, além de ser um importante cofator para a síntese da hemoglobina nos eritroblastos. O valor total de ferro esperado no adulto é entre 3,5 e 4g, sendo que a maior parte está ligada ao heme da hemoglobina. O restante é armazenado sob a forma de ferritina e hemossiderina nas células do sistema mononuclear fagocitário, localizadas no fígado, na medula óssea e no baço. (1)

A deficiência de ferro pode resultar em consequências para todo o organismo, sendo a anemia a manifestação mais relevante. Todavia, o acúmulo do mineral é extremamente nocivo para os tecidos, uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e podem lesar proteínas, lípides e DNA. Portanto, é necessário que exista um pleno equilíbrio em seu metabolismo. (2)

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença sistêmica e genética, ocasionada por uma mutação em genes que controlam a via regulatória do ferro, gerando sobrecarga do íon nos tecidos. A alteração desse processo regulatório leva ao acúmulo lento, contínuo e gradual de ferro, sendo o tecido hepático o principal sítio de depósito, podendo desencadear efeitos deletérios na função do órgão. (1, 3)

A maioria dos casos registrados apontam que a doença teve origem no norte da Europa, mais frequentes em indivíduos caucasianos. No Brasil, não há informações suficientes sobre a frequência da HH, mas por aspectos étnicos e de ancestralidade, as regiões Sul e Sudeste tendem a apresentar um maior número de casos. (3, 4)

Trata-se de uma modificação genética autossômica recessiva e na maioria dos casos, a mutação mais comum acontece no gene HFE, sendo C282Y e H63D, as mais frequentes. O gene modificado é igualmente distribuído entre homens e mulheres, sendo que as mulheres apresentam perdas fisiológicas durante a menstruação e gestação, justificando o surgimento tardio dos sintomas. (1, 2)

A enfermidade é dificilmente diagnosticada em indivíduos com idade inferior a 20 anos, pois os estoques de ferro costumam ser normais. A maioria dos portadores tornam-se sintomáticos entre 40 e 50 anos, devido ao aumento da absorção intestinal de ferro, superior às necessidades orgânicas. Exames laboratoriais como os níveis de ferro sérico, ferritina e

saturação de transferrina podem auxiliar na investigação precoce. E diante de forte hipótese diagnóstica de HH, testes genéticos devem ser solicitados para elucidar o caso. (5)

A ferritina sérica, embora seja frequentemente solicitada em exames de rotina, não é um marcador confiável da patologia pois, de um modo geral, não se eleva na fase inicial da doença, além de apresentar baixa especificidade por também ser um marcador da fase aguda de inflamação. Nesses casos, é essencial realizar o diagnóstico diferencial da HH, especialmente com doenças hepáticas crônicas e alcoolismo. (3, 4)

Os sintomas mais frequentemente relatados são: fadiga, artralgia, dor abdominal, diminuição da libido, perda de peso, hepatomegalia e esplenomegalia. As manifestações que compõem o quadro clássico de HH, além dos níveis elevados de ferritina e saturação de transferrina, são o diabetes mellitus, a cirrose hepática, disfunção hipofisária e gonadal, miocardiopatias, hiperpigmentação da pele e comprometimento das articulações. (1, 2)

Entre as principais complicações estão a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular. O processo de evolução para se atingir um quadro cirrótico é lento e necessita que o tecido seja exposto, por um longo período, à grande concentração de ferro. Nessa situação, o fígado passa por um processo crônico de inflamação e reparo, que pode desencadear fibrose e tornar o tecido hepático menos funcional e elástico. (1, 5)

O tratamento consiste em remover o excesso de ferro do organismo por meio de flebotomias seriadas, sendo considerada uma abordagem segura, econômica e eficaz. Deve ser iniciado logo que constatada a sobrecarga do metal, e preferencialmente, ainda na fase assintomática da doença. Além disso, também é necessário orientações dietéticas quanto a restrição de alimentos contendo ferro, diminuição do consumo de álcool e exames periódicos para acompanhar os níveis da hemoglobina, ferritina e índice de saturação da transferrina. (6, 7)

O diagnóstico precoce junto à intervenção terapêutica adequada é capaz de prevenir complicações em órgãos vitais e, mesmo nos indivíduos com algum grau de comprometimento, é possível a reversão ou impedimento da progressão da doença. (7)

Diante do exposto, é fundamental conhecer, identificar precocemente, e dessa forma, evitar complicações comuns da doença. Deve ser sempre considerada como hipótese em pacientes com níveis insistentemente elevados de ferritina e transferrina sem causas evidentes, permitindo o início do tratamento precoce e modificando drasticamente a história natural da doença.

O objetivo do estudo é relatar o caso de um paciente portador assintomático de HH, conceituar e discutir a doença com base em dados da literatura, destacando os principais fatores de risco e formas de apresentação.

Os objetivos específicos são: destacar os principais fatores de riscos associados ao desenvolvimento da HH, além de enriquecer o escopo científico sobre essa patologia, apresentando suas características para melhor acompanhamento e tratamento. E também, demonstrar os benefícios do diagnóstico precoce e o impacto na saúde e na vida do portador e sua família.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A HH é um diagnóstico que engloba diversas doenças hereditárias do metabolismo do ferro, caracterizadas pelo aumento da absorção do mineral no intestino, devido a baixa expressão da hepcidina, proteína reguladora de ferro, e que resulta em seu depósito nos tecidos. O fígado é o principal receptor da maior parte do ferro absorvido e sempre está envolvido na HH sintomática. (1)

Trata-se de um distúrbio genético autossômico recessivo caracterizado pelo aumento da absorção intestinal de ferro, resultando em acúmulo progressivo nos tecidos e órgãos, especialmente no fígado, coração, pâncreas e glândulas endócrinas (8). O excesso de ferro pode levar a complicações como cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus, cardiomiopatia, hipogonadismo e artrite. (9)

A forma mais comum é a hemocromatose hereditária tipo 1 (HH1), causada por mutações no gene HFE (High Iron Fe), localizado no cromossomo 6. A mutação C282Y em homozigose é a principal responsável pela doença clínica, sendo encontrada em mais de 80-90% dos pacientes sintomáticos de ascendência europeia (9,10). A mutação H63D, quando presente em heterozigose composta com C282Y, pode levar a formas mais leves da doença ou influenciar em sua expressividade clínica. (11)

O diagnóstico da HH é baseado na avaliação laboratorial dos níveis séricos de ferritina e o índice de saturação de transferrina, sendo a saturação persistentemente elevada um dos primeiros indicadores bioquímicos da doença. Em indivíduos com suspeita clínica, o teste

genético para mutações no gene HFE é recomendado para confirmar a condição e orientar o manejo. Nos casos avançados, exames de imagem, como elastografia hepática e ressonância magnética com quantificação de ferro, podem ser utilizados para avaliar o grau de comprometimento hepático. (10)

O diagnóstico precoce e a instituição do tratamento antes do desenvolvimento de complicações são essenciais para prevenir morbidade e mortalidade associadas à sobrecarga férrica. (11) Portanto, a HH representa uma condição genética potencialmente grave, mas totalmente manejável quando diagnosticada precocemente. Estratégias de rastreamento populacional em indivíduos de alto risco e a conscientização sobre a doença são fundamentais para um melhor prognóstico clínico. (9)

A HH pode ser classificada com base em sua etiologia e herança genética. Sendo dividida em hemocromatose primária (hereditária) e hemocromatose secundária (adquirida). Dentro da forma hereditária, existem diferentes subtipos genéticos, enquanto a forma secundária está associada a condições adquiridas que levam à sobrecarga de ferro. (11)

Hemocromatose Hereditária do tipo 1 (Clássica)

Como causa evidencia-se a mutação no gene HFE, com a variante C282Y em homozigose presente, que resulta na produção deficiente de hepcidina, hormônio responsável por regular a absorção de ferro. A partir disso, ocorre hiper absorção intestinal e acúmulo sistêmico de ferro. (10)

Seu diagnóstico é realizado através da saturação da transferrina > 45% e ferritina elevada (>300 ng/mL em homens e >200 ng/mL em mulheres) e teste genético para mutação C282Y no gene HFE.

O tratamento consiste na flebotomia terapêutica semanal até normalização da ferritina (<50ng/mL), restrição do consumo de álcool e ferro heme, como carnes vermelhas, e acompanhamento hepático para avaliar risco de carcinoma hepatocelular. (11)

Hemocromatose Hereditária Tipo 2 (Juvenil)

É uma mutação no gene HJV (hemojuvelina) ou HAMP (hepcidina) com herança autossômica recessiva com deficiência grave de hepcidina, levando a uma absorção incontrolada de ferro e depósitos precoces em órgãos vitais (8), sendo uma forma rara com manifestação antes dos 30 anos de idade. (9)

O diagnóstico é feito através da saturação da transferrina persistentemente elevada (>80%) e do teste genético para mutação em HJV ou HAMP. (11)

O tratamento consiste em um regime intensivo de flebotomias terapêuticas iniciadas precocemente, e uso de quelantes de ferro (deferasirox, deferoxamina) nos casos graves. (11)

Hemocromatose Hereditária Tipo 3

É uma mutação no gene TFR2 (receptor da transferrina 2) com herança autossômica recessiva, muito rara, semelhante à HH1 (10), com apresentação de deficiência na regulação da hepcidina, que levará à absorção excessiva de ferro. Suas manifestações clínicas assemelham-se à HH1, assim como seu diagnóstico e tratamento, porém com início mais precoce. (8)

Hemocromatose Hereditária Tipo 4 (Doença da Ferroportina)

É uma mutação no gene SLC40A1 (ferroportina), com herança autossômica dominante, rara e menos grave (12) onde a ferroportina mutada retém ferro nos macrófagos, causando hipoferritinemia paradoxal.

O diagnóstico é feito através da testagem genética para mutação em SLC40A1 (10). Já em seu tratamento, de forma diferenciada, a flebotomia não é recomendada, pois pode agravar a anemia. Indica-se então, o uso de quelantes de ferro. (11)

Hemocromatose Secundária (Adquirida)

A hemocromatose secundária ocorre devido a fatores adquiridos que levam à sobrecarga de ferro como sobrecarga por transfusões em pacientes com talassemia, anemia falciforme e síndromes mielodisplásicas. (9)

Doenças hepáticas como hepatites crônicas virais, doença hepática alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica contribuem para disfunção no metabolismo do ferro (11), assim como o consumo excessivo de ferro, pois o uso abusivo de suplementos ou ferro intravenoso pode induzir sobrecarga tóxica. (13)

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A hemocromatose é uma das doenças genéticas mais comuns em populações de ascendência europeia. No entanto, sua prevalência varia significativamente de acordo com o

tipo (hereditário ou secundário) e a população estudada (13). A hemocromatose secundária, que resulta de fatores adquiridos, apresenta uma distribuição geográfica variável, associada à prevalência de doenças que causam sobrecarga de ferro, como talassemia major, anemia falciforme e doenças hepáticas crônicas (10).

A HH1 apresenta uma distribuição predominantemente europeia, especialmente entre populações do norte da Europa. Estudos indicam que a mutação mais comum associada à HH, a C282Y no gene HFE, é de origem céltica, surgindo há aproximadamente 4.000 anos (11).

A mutação C282Y/C282Y é encontrada em aproximadamente 1 em cada 200-250 indivíduos em homozigose (9). Esses indivíduos têm alto risco de desenvolver sobrecarga de ferro, mas a penetrância da doença não é de 100%. Ou seja, nem todos os indivíduos homozigotos irão manifestar a doença, um fenômeno que pode ser influenciado por fatores ambientais como dieta, consumo de álcool, presença de outras comorbidades como hepatite C, obesidade e genética poligênica (10).

A penetrância da HH1 é influenciada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Embora a mutação C282Y seja o fator determinante para a sobrecarga de ferro, a manifestação clínica da doença pode ser atenuada ou acelerada por outros fatores como a idade, onde os sintomas geralmente começam a aparecer após os 40 anos em homens e após a menopausa em mulheres, uma vez que a menstruação regular ajuda a reduzir a carga de ferro nas mulheres em idade fértil. (11)

Fatores ambientais, como o consumo excessivo de álcool, podem aumentar a absorção de ferro, acelerando o desenvolvimento de doenças hepáticas associadas à hemocromatose. Doenças como a hepatite C ou a doença hepática alcoólica podem contribuir para o desenvolvimento mais precoce de cirrose hepática e câncer de fígado. (8)

Sua prevalência é de aproximadamente 80-90% dos casos de HH1. Em populações de origem caucasiana, a prevalência de homozigotos C282Y/C282Y é de aproximadamente 1 em 200-250 indivíduos, o que representa cerca de 0,5% da população. (9)

Embora a presença das mutações C282Y/C282Y seja necessária para a manifestação da doença, a penetrância da HH1 não é de 100%. Isso significa que nem todos os indivíduos homozigotos para C282Y desenvolvem a doença clínica. Fatores como a idade, o sexo, a dieta e a presença de outras condições de saúde desempenham um papel importante. (11)

A mutação H63D é mais comum que a C282Y, sendo encontrada em cerca de 10-15% da população caucasiana, mas, quando em heterozigose com C282Y, pode aumentar o risco de

sobrecarga de ferro, especialmente em presença de fatores ambientais, como o consumo excessivo de álcool. (11)

2.3 FISIOPATOLOGIA

As mutações no gene HFE comprometem a regulação da hepcidina, que é fundamental para o controle da absorção de ferro. Ela atua inibindo a ferroportina, uma proteína de membrana responsável pelo transporte de ferro dos enterócitos para o sangue, e quando seus níveis são baixos, a ferroportina se torna mais ativa, promovendo absorção excessiva deste componente da hemoglobina no trato gastrointestinal, que será depositado em diversos órgãos, incluindo o fígado, pâncreas e coração, resultando em lesões hepáticas, diabetes mellitus e cardiomiopatias. (8,13)

A HH1 é uma doença genética autossômica recessiva, associada a mutações no gene HFE localizado no cromossomo 6. (8)

A mutação C282Y é a mais comum e a mais associada ao desenvolvimento de HH1. Ela resulta em uma substituição de cisteína por tirosina no código genético da proteína HFE na posição 282. Essa alteração prejudica a interação da proteína HFE com o receptor da transferrina 1 (TfR1), que é necessário para regular a absorção deste íon no intestino. Como resultado, há diminuição da produção do hormônio peptídico do fígado, levando à absorção excessiva deste micronutriente da dieta e ao acúmulo nas células do corpo, principalmente no fígado. (10)

A mutação H63D no gene HFE resulta em uma substituição de histidina por ácido aspártico na posição 63 da proteína HFE. Embora essa mutação também altere a função da proteína HFE, ela está associada a um risco menor de hemocromatose quando comparada à C282Y, geralmente não levando a uma sobrecarga deste mineral essencial grave. A H63D pode ser encontrada em indivíduos heterozigotos C282Y/H63D ou H63D/H63D, mas não é suficiente sozinha para causar sintomas clínicos significativos. (8)

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES

A HH1 é uma condição genética multissistêmica caracterizada pela sobrecarga excessiva de ferro nos tecidos corporais, resultando em uma variedade de manifestações clínicas, muitas vezes insidiosas e progressivas. A patogênese da doença está intimamente ligada ao acúmulo de ferro em órgãos vitais, que em estágios avançados, pode culminar em insuficiência orgânica irreversível e complicações endócrinas. As manifestações clínicas iniciais, frequentemente inespecíficas, podem dificultar o diagnóstico precoce, o que destaca a importância de uma abordagem diagnóstica atenta, particularmente em pacientes com histórico familiar de hemocromatose ou que apresentem fatores de risco associados. A doença tende a se manifestar predominantemente em homens após os 40 anos, e nas mulheres, tipicamente após a menopausa, devido à proteção conferida pela perda menstrual regular de ferro (11).

Nos estágios iniciais HH1, os sintomas são frequentemente não específicos, refletindo um acometimento ainda discreto dos órgãos-alvo. Entre os sinais mais comuns estão a fadiga crônica, um sintoma proeminente, geralmente descrito como um cansaço persistente e incapacitante, que compromete significativamente a qualidade de vida do paciente, prejudicando suas atividades cotidianas. A fraqueza muscular e astenia generalizada contribuem para a incapacidade funcional dos indivíduos. (11)

O fígado é o órgão mais facilmente comprometido pela sobrecarga de ferro na HH1, sendo a hepatomegalia, a esteatose hepática e a cirrose hepática as manifestações mais comuns. O acúmulo de ferro nos hepatócitos leva à progressiva fibrose hepática, com evolução para cirrose nos estágios avançados, o que pode resultar em complicações graves, como hipertensão portal, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Além disso, a hepatomegalia pode ser detectada precocemente, frequentemente associada a uma sensação de plenitude abdominal. O risco de desenvolvimento de neoplasias hepáticas aumenta exponencialmente em pacientes com cirrose de longa duração. (8)

A sobrecarga de ferro no pâncreas pode provocar danos progressivos às células beta e alpha das ilhotas de Langerhans, comprometendo a secreção de insulina e resultando no desenvolvimento de diabetes mellitus. O diabetes bronzeado é um subtipo característico HH1, associado ao depósito excessivo de ferro nas células pancreáticas. A hiperglicemia decorrente da disfunção endócrina do órgão pode resultar em uma forma de diabetes tipo 2, muitas vezes de difícil controle, especialmente naqueles que não recebem tratamento adequado para a sobrecarga de ferro. (11)

O acúmulo de ferro no miocárdio pode ocasionar cardiomiopatias dilatadas, com consequente insuficiência cardíaca congestiva. A cardiomiopatia ferro-dependente é um dos achados mais temidos em pacientes com HH1, pois pode levar à morte súbita se não tratada adequadamente. Além disso, o depósito de ferro nos músculos cardíacos pode propiciar o surgimento de arritmias, incluindo fibrilação atrial, o que representa um risco significativo para a morbimortalidade cardiovascular. (10)

As articulações também são comumente afetadas pela HH, com o depósito de ferro nas cartilagens e estruturas articulares levando à artrite de caráter degenerativo. As articulações das mãos, joelhos e quadris são as mais frequentemente envolvidas, e os pacientes podem desenvolver deformidades progressivas e perda de função articular, levando a uma limitação significativa da mobilidade. A artrite em HH1 é bilateral e evolui de maneira insidiosa, sendo um dos principais indicadores de sobrecarga de ferro nas articulações. (8)

O ferro acumulado nas glândulas endócrinas pode causar hipogonadismo secundário, resultando em impotência nos homens e amenorreia nas mulheres. O envolvimento da hipófise e das gônadas contribui para distúrbios hormonais que afetam diretamente a função sexual e a fertilidade. (10, 11)

Os pacientes com sobrecarga de ferro crônica podem apresentar déficits cognitivos, como dificuldade de concentração e perda de memória, atribuídos ao depósito de ferro no sistema nervoso central. (10, 11)

As manifestações clínicas da HH1 são amplas e, muitas vezes, insidiosas, o que dificulta seu diagnóstico precoce. O envolvimento de múltiplos órgãos torna a doença uma das mais complexas e desafiadoras no campo das doenças hereditárias. O diagnóstico precoce, baseado em rastreamento genético e monitoramento contínuo da carga de ferro, é fundamental para prevenir complicações graves. (11)

Sua principal complicação envolve o fígado. O ferro excessivo nos hepatócitos leva ao desenvolvimento de esteatose hepática e, com o tempo, à fibrose hepática progressiva, que pode evoluir para cirrose hepática, uma condição irreversível caracterizada pela substituição do tecido hepático normal por tecido cicatricial. É uma das complicações mais graves da HH1 e pode resultar em hipertensão portal, insuficiência hepática e hepatocarcinoma. O risco de câncer hepático aumenta significativamente em pacientes com cirrose crônica, sendo uma causa importante de morbimortalidade. Estudos demonstram que pacientes com hemocromatose e

cirrose apresentam uma taxa de incidência de hepatocarcinoma de até 30% após 10-15 anos de evolução da doença. (8, 10, 14)

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HH pode ser confirmado através da detecção das mutações C282Y e H63D no gene HFE. O teste genético é altamente recomendado para indivíduos com história familiar de hemocromatose, especialmente para aqueles que apresentam sintomas clínicos sugestivos. O rastreamento genético pode ser indicado em populações de risco para identificar portadores assintomáticos que, mesmo assim, podem desenvolver a doença se expostos a fatores de risco. (8)

Devido à natureza insidiosa e frequentemente assintomática da doença nas fases iniciais, ele pode ser um desafio. Entretanto, avanços nas técnicas de triagem e no entendimento das manifestações clínicas da doença permitiram a identificação mais precoce dos pacientes com risco de sobrecarga de ferro. O diagnóstico da HH1 é tipicamente baseado em uma combinação de história clínica, exames laboratoriais e testes genéticos. (7,8,10)

A ferritina sérica é a principal proteína responsável pelo armazenamento de ferro no organismo, sendo, portanto, um marcador importante para quantificar os níveis deste metal no corpo. A dosagem de ferritina sérica é um dos exames mais comuns para detectar sobrecarga de ferro. Em indivíduos com HH, níveis elevados dessa proteína são frequentemente observados, refletindo o acúmulo excessivo de ferro nos tecidos. A ferritina elevada, contudo, não é exclusiva da hemocromatose, podendo estar aumentada em uma série de outras condições, como inflamação crônica, infecções, síndrome nefrótica, doenças hepáticas não relacionadas à hemocromatose e pacientes com câncer. (10)

A interpretação dos níveis de ferritina deve ser realizada com cautela, levando em consideração o contexto clínico do paciente e a exclusão de outras causas possíveis para seu aumento. Em geral, valores acima de 300 ng/mL para homens e 200 ng/mL para mulheres podem ser indicativos de sobrecarga de ferro, embora os valores exatos possam variar dependendo da faixa etária e do sexo. (11)

A saturação de transferrina é outro teste laboratorial fundamental no diagnóstico de HH1. A transferrina é uma proteína plasmática responsável pelo transporte do micronutriente no sangue, e a saturação da transferrina é calculada pela razão entre o ferro sérico e a capacidade

total de ligação do ferro (TIBC), que reflete a quantidade máxima de mineral essencial que a transferrina pode transportar. (13, 14)

A saturação de transferrina elevada indica que uma maior proporção da transferrina está carregada com ferro, sugerindo uma sobrecarga no organismo. Valores de saturação de transferrina superiores a 45-50% são considerados indicativos de sobrecarga de ferro, um achado sugestivo de HH1. Entretanto deve ser interpretada em conjunto com outros testes laboratoriais. (8) Quando a saturação de transferrina está elevada, a probabilidade de hemocromatose aumenta, mas o diagnóstico definitivo exige confirmação por outros testes, como os genéticos. (12, 13)

O diagnóstico definitivo de HH1 é alcançado por meio da análise genética para a detecção de mutações no gene HFE, localizado no cromossomo 6. O gene HFE codifica uma proteína que regula a absorção de ferro pelos enterócitos no trato gastrointestinal, e suas mutações resultam em uma desregulação da homeostase do ferro, levando ao acúmulo excessivo de ferro nos tecidos. As duas mutações mais prevalentes associadas à HH1 são C282Y e H63D. (8)

Requerendo a detecção de duas cópias da mutação C282Y ou a presença de C282Y/H63D em combinação com outros fatores genéticos e clínicos. Em alguns casos, quando há apenas uma cópia da mutação, o paciente é considerado portador assintomático, sem risco imediato de desenvolver a doença, mas com possibilidade de transmissão para a próxima geração. Em casos mais raros, mutações em outros genes, como o TFR2, HAMP e SLC40A1, podem também estar associadas à hemocromatose, principalmente em formas mais raras da doença. (8,10)

Esses exames laboratoriais são fundamentais não só para confirmar o diagnóstico, mas também para avaliar o risco de complicações, e para estabelecer uma abordagem terapêutica adequada. O diagnóstico precoce e a intervenção podem reduzir significativamente o risco de danos irreversíveis aos órgãos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (8,10).

Em pacientes diagnosticados com HH1, é fundamental realizar uma avaliação cuidadosa de complicações orgânicas associadas à doença, especialmente no que se refere ao fígado, pâncreas, coração e articulações. (12,13)

A avaliação do fígado inclui exames de imagem, como a ultrassonografia abdominal, que pode detectar hepatomegalia ou sinais de cirrose e a dosagem de transaminases hepáticas (AST, ALT) que pode evidenciar lesão hepática. Em casos mais avançados, a biópsia pode ser

indicada para quantificar o acúmulo de ferro nos hepatócitos, embora seja um procedimento invasivo (11). Sendo assim, a ressonância magnética hepática (RM) também pode ser utilizada para quantificar a carga de ferro no fígado de forma não invasiva, sendo útil para monitorar a eficácia do tratamento com flebotomia (8).

Para a avaliação cardíaca, o ecocardiograma e a ressonância magnética cardíaca são úteis para averiguar o grau de sobrecarga de ferro no miocárdio e a presença de cardiomiopatia. Além disso, o eletrocardiograma (ECG) pode ser utilizado para monitorar arritmias cardíacas, como a fibrilação atrial (10).

Pacientes com HH1 devem ser rastreados quanto à presença de hipogonadismo, diabetes e disfunção da tireoide. A dosagem de hormônios testosterona e FSH/LH pode ser realizada para avaliar o hipogonadismo, enquanto a glicemia e a hemoglobina glicada devem ser monitoradas para diagnosticar e controlar o diabetes mellitus associado à doença (8).

Durante a investigação da HH1 deve-se considerar o diagnóstico diferencial com outras condições que podem causar sobrecarga de ferro, como doenças hepáticas crônicas, anemia hemolítica crônica e distúrbios metabólicos que afetam o metabolismo do ferro. Em casos onde o parecer genético não é conclusivo ou em pacientes com mutações raras no gene HFE, é possível realizar a análise de outros genes associados a este distúrbio, como TFR2, HAMP e SLC40A1 (10).

A RM é uma ferramenta não invasiva muito útil para a quantificação da sobrecarga de ferro, principalmente no fígado. Técnicas como a imagem ponderada por susceptibilidade (SWI) permitem estimar a quantidade de ferro presente no fígado, sendo um método altamente eficaz para monitorar sua evolução ao longo do tempo. Também pode ser usada para avaliar complicações hepáticas, sendo um exame especialmente importante quando a biópsia hepática não é indicada ou possível (10, 11, 13).

Esta última pode ser considerada em casos mais avançados de HH ou quando o diagnóstico não é claro com os testes não invasivos, pois permite a quantificação do ferro no fígado e a análise da presença de fibrose hepática. No entanto, devido aos riscos associados ao procedimento e a disponibilidade de outros métodos como a RM, esse procedimento tornou-se menos utilizado atualmente. Ainda assim, em casos de cirrose ou carcinoma hepatocelular associados à HH, pode ser essencial para a avaliação da extensão da lesão hepática e para o diagnóstico de complicações (8, 9).

A ultrassonografia abdominal é frequentemente realizada como parte da avaliação inicial. Embora não possa quantificar diretamente os níveis de ferro, pode detectar sinais indiretos de sobrecarga do metal e pode ser útil na avaliação de complicações. Também pode ser usada para monitorar o aumento de órgãos, como o fígado e o baço (8, 10).

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A hemocromatose secundária ocorre quando a sobrecarga de ferro é adquirida devido a condições como anemia hemolítica crônica, transfusões sanguíneas repetidas, ou doenças como a talassemia e a sideroblastose. Nessas condições, o excesso de ferro não é resultado de mutações genéticas, mas sim de mecanismos como a destruição acelerada de glóbulos vermelhos ou o aumento da absorção de ferro. Pode apresentar características clínicas semelhantes à HH, como hepatomegalia e alterações endócrinas, mas a análise de histórico de transfusões ou doenças hematológicas ajuda a diferenciar as duas condições (13).

Algumas doenças hepáticas crônicas podem levar à sobrecarga de ferro devido ao dano hepático e à liberação excessiva de ferro a partir dos hepatócitos lesionados. Hepatite viral, alcoolismo crônico, doenças autoimunes e cirrose podem resultar em níveis elevados de ferritina e índice de saturação de transferrina. A importante diferença para a hemocromatose é a origem do acúmulo de ferro e a ausência de mutações no gene HFE (13, 14).

Esta condição pode causar diversas disfunções endócrinas devido ao acúmulo de ferro em órgãos como pâncreas, hipófise e gônadas. Porém, outras condições endócrinas, como diabetes tipo 1 e Síndrome de Klinefelter, também podem levar a distúrbios semelhantes, como o diabetes mellitus e o hipogonadismo. A análise clínica cuidadosa e a avaliação dos testes genéticos são cruciais para fazer a distinção entre esses distúrbios e HH1 (13).

Embora a mutação no gene HFE seja a principal causa de HH, outras síndromes genéticas raras também podem ser associadas à sobrecarga de ferro. Doenças como a mutação no gene TFR2 (associada à hemocromatose tipo 2), a mutação no gene HAMP e a mutação no gene SLC40A1 (associada à ferroportina) podem levar à acúmulo excessivo de ferro nos tecidos. Essas condições são geralmente diagnosticadas por meio de testes genéticos, especialmente quando o perfil genético do paciente não se encaixa nas mutações do HFE (8).

A artralgia e a artrite associadas à hemocromatose podem ser confundidas com outras condições articulares, como artrose ou doenças autoimunes como artrite reumatoide. A

avaliação cuidadosa do quadro clínico, junto com os exames laboratoriais, pode ajudar a distinguir a artrite provocada pela sobrecarga de ferro daquelas associadas a doenças inflamatórias (11).

2.7 TRATAMENTO E MANEJO DA DOENÇA

O tratamento da HH1 envolve um manejo contínuo e multifacetado, com a redução dos níveis de ferro no organismo como principal objetivo terapêutico. O tratamento primário é a flebotomia terapêutica, essencial para a diminuição dos depósitos de ferro no corpo. Este procedimento envolve a remoção periódica de sangue, ajudando a reduzir a carga de ferro armazenada no fígado, coração e outros órgãos afetados. A frequência inicial das flebotomias pode ser semanal ou quinzenal, até que os níveis de ferritina e índice de saturação de transferrina retornem aos valores normais. Após isso, o intervalo entre as flebotomias pode ser estendido para manutenção, com base nos níveis de ferro (15).

A monitorização regular dos níveis de ferritina sérica e índice de saturação de transferrina é fundamental para ajustar o tratamento e garantir que os depósitos de ferro sejam adequadamente controlados. Durante o manejo da doença, é importante que os pacientes se submetam a exames regulares de função hepática, cardíaca e pancreática para detectar qualquer sinal precoce de complicações. Esses exames são cruciais para avaliar a eficácia da flebotomia e para tomar medidas preventivas caso as complicações estejam começando a se manifestar (10, 11).

Nos casos em que a flebotomia não é suficiente ou é contraindicada, como em pacientes com anemia, o uso de quelantes de ferro, como deferoxamina ou deferasirox, torna-se uma alternativa viável. (8, 9, 10).

A deferoxamina deve ser administrada via subcutânea ou intravenosa. Este quelante de ferro é eficaz na redução da sobrecarga de ferro, ligando-se ao ferro livre no plasma e promovendo sua eliminação urinária. Embora seja eficaz, seu uso é limitado pela necessidade de administração por via injetável e pelo risco de efeitos colaterais, como hipotensão e distúrbios auditivos e visuais em tratamentos prolongados (8, 15, 16).

O deferasirox é administrado por via oral, o que o torna uma opção mais conveniente em comparação com a deferoxamina. Ele atua na redução da sobrecarga de ferro ao se ligar ao ferro no sangue e facilitar sua excreção urinária. A dosagem usual é de 20-30 mg/kg/dia, com

ajustes com base nas respostas clínicas e nos exames laboratoriais (10). Efeitos colaterais como disfunção renal e dano hepático exigem monitoramento regular dos órgãos afetados (15, 16).

A deferiprona também é administrada por via oral e é particularmente útil em casos de resistência ao tratamento com deferasirox ou flebotomias frequentes. A dose usual é de 75 mg/kg/dia e deve ser ajustada com base nas condições clínicas do paciente. Este medicamento tem a vantagem de ser eficaz no tratamento de sobrecarga de ferro, mas o monitoramento rigoroso de possíveis efeitos adversos, como neutropenia, é fundamental para garantir a segurança do fármaco (15, 16).

Sobre a flebotomia, a quantidade de sangue a ser removida é calculada com base no peso corporal do paciente e nos níveis de ferro medidos, em particular, na ferritina sérica e no índice de saturação de transferrina. É normalmente iniciada com a remoção de 500 mL de sangue por vez, o que corresponde a cerca de 250 mg de ferro, embora o volume retirado possa ser ajustado conforme necessário (15).

Em estágios iniciais do tratamento, a frequência das flebotomias pode ser semanal ou quinzenal. O objetivo inicial é reduzir os níveis de ferritina a valores abaixo de 50-100 ng/mL, embora possa variar, dependendo da gravidade da sobrecarga de ferro e das condições clínicas do paciente (16).

Após atingir a normalização dos níveis de ferro, as flebotomias podem ser realizadas em intervalos maiores, geralmente a cada 2-3 meses. A manutenção da normalização dos níveis do metal é importante para evitar a recorrência da sobrecarga e o desenvolvimento de complicações (16).

É importante destacar que, durante o tratamento com flebotomia, o paciente deve ser monitorado quanto à possível ocorrência de anemia devido à remoção frequente de sangue, e os níveis de hemoglobina e hematócrito devem ser acompanhados para evitar a anemia ferropriva. Quando a anemia é identificada, a frequência do procedimento pode ser ajustada para prevenir a diminuição excessiva dos níveis de hemoglobina (8).

Além disso, alterações no estilo de vida desempenham um papel importante no manejo da HH1. A abstenção de suplementos como os encontrados em multivitamínicos, e a redução do consumo de alimentos ricos em ferro, como carnes vermelhas e produtos fortificados podem ajudar a diminuir esta carga adicional no organismo. A moderação do consumo de álcool também é recomendada, pois pode exacerbar o dano hepático, especialmente em pacientes com cirrose ou outras condições hepáticas associadas (15, 16).

No caso de complicações já estabelecidas, como cirrose hepática, insuficiência cardíaca ou diabetes mellitus, o manejo da HH1 envolve a abordagem das condições secundárias de forma intensiva. O tratamento da cirrose hepática pode incluir o uso de medicações hepatoprotetoras, acompanhamento com ultrassonografias e exames de função hepática, além de monitoramento para câncer hepático. Em casos graves, o transplante hepático pode ser necessário quando sua função se deteriora irreversivelmente (8).

Pacientes com insuficiência cardíaca ou arritmias podem precisar de intervenções específicas, como o uso de medicação antiarrítmica ou a implementação de dispositivos, como o marcapasso, em casos mais graves. O tratamento do diabetes mellitus associado à HH1 envolve o uso de insulina ou medicação oral hipoglicemiante, com o objetivo de controlar a glicemia e prevenir complicações adicionais (11).

O manejo da HH exige uma abordagem personalizada, combinando flebotomias terapêuticas, uso de quelantes de ferro e monitoramento contínuo dos níveis de ferro e da função orgânica. A flebotomia continua sendo o tratamento de escolha, mas os quelantes de ferro oferecem uma alternativa eficaz, especialmente em pacientes que não podem ser submetidos à remoção periódica de sangue. O ajuste preciso das dosagens de medicamentos e a monitorização constante são cruciais para otimizar os resultados terapêuticos e melhorar o prognóstico dos pacientes (8,10, 16).

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, do tipo relato de caso, a partir da avaliação dos dados presentes no prontuário de um paciente masculino, de 47 anos, atendido em consultório particular de endocrinologia na cidade do Rio de janeiro, RJ. Foram analisadas evoluções médicas, exames laboratoriais, de imagens e prescrições. Com isso, foi elaborado um detalhamento cronológico acerca do caso em questão, associado à discussão dos aspectos relacionados ao manejo desta patologia.

3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e periódico CAPES. Os descritores utilizados foram: “hemocromatose” “hiperferritinemia” e “distúrbios do metabolismo do ferro”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados de 2014 até 2024, nos idiomas inglês e português, com texto completo disponível. Estudos realizados antes de 2014 e com títulos e resumos não condizentes ao tema foram excluídos desta pesquisa.

4 – RELATO DE CASO

Homem pardo, 46 anos, casado, profissional da área de tecnologia da informação, natural e residente do Rio de Janeiro. Nega comorbidades ou uso de medicações de forma contínua. Nega tabagismo ou uso de drogas e consome bebidas alcoólicas esporadicamente. Pai faleceu por câncer de pâncreas aos 63 anos e a mãe tem hipertensão arterial sistêmica. Sedentário.

Em março de 2023 buscou atendimento com médico endocrinologista, com o desejo de perder peso, pois no último ano houve um ganho de 6 kg. IMC de 27,7 kg/m2 e sem outros achados no exame físico. Após exames de rotina serem solicitados, foi observado que o índice de ferritina estava acima dos valores de referência. Em abril de 2024 evidenciou-se ferritina de 537 mcg/L e índice de saturação da transferrina (IST) de 35%. Hemograma, hepatograma e outros componentes da cinética do ferro sem alterações. Os exames laboratoriais são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Exames laboratorias realizados em abril de 2024.

Exame	**Resultados**
Eritrócitos	4,43 milhões/mm^3
Hemoglobina	14,2 g/dL
Hematócrito	40,6%
RDW	12,72 %
Leucócitos	7.310 mm^3
Neutrófilos	3.510 mm^3

Eosinófilos	140 mm^3
Basófilos	20 mm^3
Linfócitos	2900 mm^3
Plaquetas	189.000 mm^3
Ferro Sérico	109 microg./L
Ferritina	537 microg./L
IST	35%
Glicose	94 mg/dL
Hemoglobina Glicada	5,2 %
Insulina	12 um/L
LDL – c	107 mg/dL
HDL – c	47 mg/dL
Colesterol não HDL	124 mg/dL
Triglicerídeos	83 mg/dL
Ureia	47 mg/dL
Creatinina	1,12 mg/dL
PCR	0,11 md/dL
AST	22 U/L
ALT	42 U/L
Bilirrubina Total	0,61 mg/dL
Gama-GT	24 U/L
Fosfatase Alcalina	74 U/L

Fonte: Tabela elaborada pelas autoras com valores laboratoriais que constam no prontuário do paciente.

Informou que tem acompanhado os valores de ferritina há pelo menos 4 anos, e que seus resultados estão sempre acima dos valores de referência, de forma persistente. Os exames realizados em junho de 2023 e maio de 2022 foram analisados e a ferritina também estava com valores elevados (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 – Exames laboratorias realizados em junho de 2023.

Exame	Resultados
Ferro Sérico	119 microg./L
Ferritina	592 microg./L
IST	35%
PCR	0,10 md/dL
AST	27 U/L
ALT	44 U/L
Bilirrubina Total	0,60 mg/dL
Gama-GT	23 U/L
Fosfatase Alcalina	77 U/L

Fonte: Tabela elaborada pelas autoras com valores laboratoriais que constam no prontuário do paciente.

Tabela 3 – Exames laboratorias realizados em maio de 2022.

Exame	Resultados
Ferro Sérico	132 microg./L
Ferritina	545 microg./L
IST	33%
PCR	0,12 md/dL
AST	25 U/L
ALT	47 U/L
Bilirrubina Total	0,60 mg/dL
Gama-GT	28 U/L
Fosfatase Alcalina	72 U/L

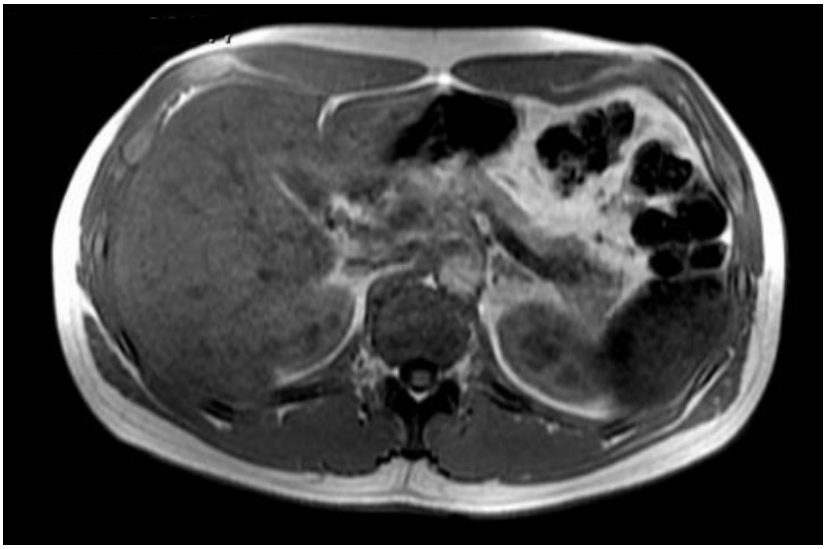
Fonte: Tabela elaborada pelas autoras com valores laboratoriais que constam no prontuário do paciente.

Paciente apresenta sobrepeso, com o IMC de 27,7 kg/m2 e circunferência abdominal de 108 cm. Valores de triglicerídeos, colesterol HDL, pressão arterial e glicemia estão normais.

Na consulta de retorno, foram solicitados Ultrassonografia (USG) de abdome total e Ressonância magnética (RM) de abdome superior. O exame de USG de abdome não demonstrou nenhuma alteração relevante para o caso, porém a RM de abdome evidenciou

discreta queda difusa do sinal hepático na ponderação T1, por provável sobrecarga férrica (Figura 1).

Imagem 1 – Ressonância Magnética de Abdome realizada em junho de 2024.



Fonte: Imagem que consta no prontuário do paciente.

Diante do achado da ressonância magnética, foi realizada pesquisa da mutação genética para hemocromatose hereditária em C282Y, H63D e S65C, que evidenciou mutação presente em heterozigose na C282Y (Tabela 4).

Tabela 4 – Pesquisa de mutações do gene HFE, associadas à Hemocromatose – julho de 2024.

Exame	**Resultados**
C282Y	Mutação presente, em heterozigose.
H63D	Mutação ausente
S65C	Mutação ausente

Fonte: Dados obtidos no prontuário do paciente.

Paciente foi encaminhado ao gastroenterologista, que solicitou sorologias para Hepatites A, B e C, as quais foram negativas e Elastografia hepática, cujo laudo apontou ausência de fibrose significativa (METAVIR F0 / F1: ausente ou leve) e esteatose moderada (33-66%). A estetose hepática foi atribuída ao excesso de peso, alimentação rica em gorduras e carboidratos e também pelo sedentarismo.

Como o paciente não apresenta mutação em homozigose de C282Y e níveis elevados de ST, a conduta frente ao caso foi de controlar a ingesta de carnes e alimentos ricos em ferro e vitamina C. Foi proposto manter acompanhamento nutricional para uma dieta balanceada, mudança do estilo de vida, controlar o excesso de peso e reforçar a prática de exercícios físicos.

A flebotomia não foi considerada como opção de tratamento nesse primeiro momento pois o quadro se trata de uma sobrecarga férrica discreta. O paciente é portador da doença, mas com o seguimento adequado não desenvolverá a forma clínica agressiva da HH, sendo oportuno acompanhar a evolução após a mudança do estilo de vida.

Foi proposto um acompanhamento anual do caso através de consulta com o gastroenterologista para avaliar a necessidade de exames como hepatograma, cinética do ferro e USG de abdome.

5 – DISCUSSÃO

A HH é uma doença na qual há aumento da absorção de ferro no trato gastrointestinal. 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. Desses 4 tipos descritos, o tipo 1 é o mais comum, no qual ocorre mutação do gene HFE no braço curto do cromossomo 6. 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. (2,4,5,8)

Vale ressaltar que o paciente do caso possui apenas a mutação em heterozigose em C282Y e não foram encontradas mutações em H63D e S65C. Essa é uma condição genética comum em pessoas de ascendência europeia e, embora não cause doença grave, pode aumentar o risco de absorção de ferro no organismo do portador. O acúmulo do metal é lento, contínuo e gradual, e pode ser ainda maior na presença de outros fatores de risco, como obesidade, diabetes e consumo excessivo de ferro na dieta, podendo desencadear efeitos deletérios na função hepática ao longo do tempo se não houver acompanhamento. (2,4)

Muitos pacientes com HH relacionada com o HFE apresentam-se assintomáticos ou sem alterações no exame físico e são identificados como homozigotos parentes de um caso-índice durante triagem familiar ou por resultados de exames de sangue em triagem bioquímica de

rotina. Neste cenário, é importante que o médico conheça as alterações laboratoriais e saiba conduzir o caso para um diagnóstico precoce. (2,4,5,8)

Nos casos dos pacientes que se apresentam sintomáticos e que existam manifestações clínicas típicas, é comum que estes tenham idade entre 40 e 50 anos, dor abdominal em quadrante superior direito inespecífica, astenia, artralgias e aminotransferases elevadas em até 3 vezes o limite superior da normalidade e sem causa justificável. (4,5,7)

A hipótese diagnóstica de HH deve ser uma opção em todos os pacientes com sintomas típicos ou que apresentem resultados de testes de triagem de ferro anormais, ainda que assintomáticos. A ST é de grande importância, seus valores normais variam de 20 a 50%. No caso apresentado, o paciente é assintomático e apresenta 35% de índice de saturação de transferrina. (16)

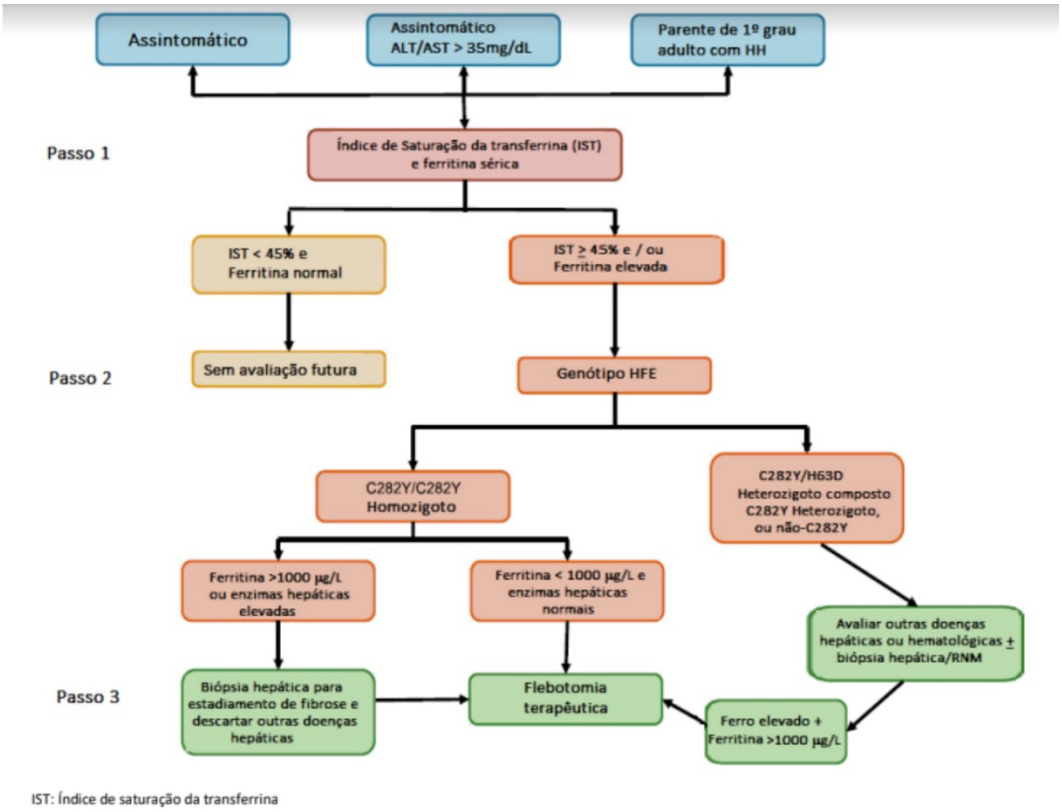
A ST acima de 45% é uma das manifestações mais precoces, e um dos exames mais sensíveis e específicos, principalmente se associados a valores elevados de ferritina (>200 mcg/L em mulheres e > 300 mcg/L em homens). O nível elevado de ferritina sérica com valor normal de ST em indivíduo que apresenta desordem inflamatória geralmente sugere que essa pessoa não tenha HH relacionada ao HFE. Por outro lado, o valor elevado de ST com nível normal de ferritina em indivíduos jovens, não exclui HH relacionada ao HFE. (1,5,7)

Considerando outras possibilidades para justificar a ferritina insistentemente elevada, poderia ser investigado um quadro de síndrome metabólica, mas embora a circunferência abdominal seja de 108 cm e o IMC de 27,7 kg/m2, o paciente não apresenta critérios para o diagnóstico (14, 16)

A síndrome metabólica é um conjunto de alterações metabólicas e hormonais como obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia. Estes fatores, quando presentes em conjunto, aumentam significamente o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes mellitus. Além disso, a síndrome metabólica está associada à esteatose hepática, fibrose e cirrose, condições crônicas de inflamação que podem elevar os níveis de ferritina (16).

O paciente apresenta aumento moderado da ferritina sérica (< 1000ng/mL), ALT e AST normais, ST normal e a alteração em heterozigose de C282Y. De acordo com o algoritmo proposto pela Academia Americana de Gastroenterologia de 2019, é necessário considerar outras causas que podem favorecer a elevação da ferritina além de realizar uma RM em T2 para a quantificação de ferro hepático (Figura 2). (16)

Figura 2 – Algoritmo proposto pela Academia Americana de Gastroenterologia para diagnóstico e tratamento da Hemocromatose.



Fonte: The American College of Gastroenterology – Clinical Guideline Hereditart Hemochromatosis.

A RM de abdome apresentada evidenciou discreto depósito de ferro no fígado. É importante destacar que o metal em excesso é tóxico para os tecidos e resulta na produção de hidroxila, causadora de danos às células através da reação de radicais livres, estimulando o depósito de colágeno e promovendo um processo de fibrose hepática. (8,10,16)

Devido ao acúmulo de ferro identificado na RM de abdome, foi solicitado o exame de elastografia hepática para investigação de processo de fibrose no fígado. Embora a biópsia hepática seja considerada o padrão ouro para essa avaliação, é um procedimento invasivo, que pode apresentar riscos. Como opção, temos a elastografia hepática, um exame de imagem não invasivo que mede a rigidez do fígado e permite avaliar a presença e o grau de fibrose. O resultado do exame obteve mediana de 4,5 kPa (valores abaixo de 7 kPa indicam um fígado saudável) que é compatível com fibrose ausente, classificação METAVIR F0/F1 (F0 sem fibrose e F1: fibrose portal sem septos). (16,18)

O sistema de estadiamento METAVIR (metanálise dos dados histológicos na hepatite viral) é uma ferramenta utilizada para avaliar alterações inflamatórias (atividade histológica) e o nível de fibrose hepática, sendo: F0 sem fibrose e F1: fibrose portal sem septos. (18)

Como o paciente não apresenta homozigose e níveis elevados de ST, a conduta frente ao caso foi de controlar a ingesta de carnes e alimentos ricos em ferro e vitamina C. Foi proposto manter acompanhamento nutricional para uma dieta balanceada, controlar o excesso de peso e reforçar a prática de exercícios físicos. A flebotomia não foi realizada por se tratar de uma sobrecarga férrica discreta e que seria oportuno acompanhar a evolução após a mudança dos hábitos de vida

Ainda que a alteração em heterozigose não seja considerada a doença propriamente dita de HH, os portadores dessa mutação, correm um risco maior de sobrecarga férrica quando associadas a outras doenças como a síndrome metabólica, doenças crônicas inflamatórias, diabetes, uso abusivo de álcool, doença renal e obesidade (16, 17).

O paciente do caso mantém níveis discretamente elevados de ferritina e já apresenta, aos 46 anos, depósito de ferro no fígado, condição que pode evoluir para fibrose se não for devidamente acompanhada.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente portador da mutação heterozigota C282Y possivelmente herdou uma cópia da variante C282Y de um de seus pais e é necessário que se faça investigação de pais, irmãos e filhos para identificar a presença da doença.

Portadores da variação em heterozigose também correm risco de sobrecarga férrica e o diagnóstico precoce é fundamental para prevenir desfechos desfavoráveis e complicações em órgãos vitais.

Os médicos devem estar preparados para todos os perfis de pacientes com alterações que favoreçam acúmulo de ferro e levem à HH, inclusive a variação única de C282Y, H63D e S65C. Como já mencionado, esses pacientes apresentam risco elevado para acúmulo de ferro no organismo e devem ser orientados e acompanhados para que essa situação não se torne uma doença grave.

Importante monitorar os níveis séricos de ferritina e índice de saturação de transferrina e caso o paciente apresente sintomas característicos de HH, é necessário procurar atendimento médico especializado para realizar exames complementares para iniciar tratamento.

Diante do exposto, é fundamental conhecer a HH, identificá-la precocemente e dessa forma evitar complicações comuns da doença como a fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular. Deve ser sempre considerada como hipótese em pacientes com níveis persistentemente elevados de ferritina e transferrina sem causas evidentes, permitindo o início do tratamento precoce e modificando drasticamente a história natural da doença, evitando complicações e objetivando a qualidade de vida.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feldman m, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Elselvier; 2020.
2. Schlioma Z, Eisig JN. Tratado de Gastroenterologia. 2a ed. São Paulo: 2016.
3. Costa TS, Ferreira JM, Couto MF, Nascimento RS. Hemocromatose Hereditária Associada ao Desenvolvimento da Cirrose Hepática. J Bras Med Lab. 2021; 57:1-10.
4. Herkenhoff ME, Pitlovanciv AK, Remualdo VR. Prevalência das mutações C282Y e H63D no gene HFE em pacientes de São Paulo e do Sul do Brasil. J Bras Patol Med Lab. 2016;52(1):21-24.
5. Araújo, CSR et al. Cenário das políticas públicas para hemocromatose hereditária no Brasil. Saúde e Soc. 2023, v. 32, n. 4, e210915pt.
6. Duarte T, et al. Impacto Prognóstico das Alterações do Metabolismo do Ferro em doentes com Síndrome Coronária Aguda. Arq Bra Cardiol. 2018; 111(2):144-150.
7. Iglesias, Cassia Pereira Kessler et al. Hemocromatose: Uma Causa Reversível de Insuficiência Cardíaca. 2018, v. 31, n. 3:308-311.
8. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology. 2016;150(6):1757–69.
9. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. Lancet. 2016;388(10045):706–16. doi:10.1016/S0140-6736(15)01315-X
10. Brissot P, Loréal O, Bardou-Jacquet É, et al. Hemochromatosis: from the genetics to the clinical management. Hepatology. 2018;67(5):1755–70.
11. European Association For The Study Of The Liver (EASL). Clinical practice guidelines for hemochromatosis. J Hepatol. 2022;75(3):805–16.
12. Guggenbuhl P, Robin F, Cadiou S, Albert JD. Etiology of avascular osteonecrosis of the femoral head. Morphologie. 2021;105(349):80–4. doi:10.1016/j.morpho.2020.12.002
13. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. Lancet. 2007;370(9602):1855–60. doi:10.1016/S0140-6736(07)61793-8
14. Oliveira GC, Foppa AA, organizadores. Atenção farmacêutica: contexto atual, exames laboratoriais, acompanhamento farmacoterapêutico. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2013.
15. Iron Disorders Institute. Phlebotomy guidelines. Iron Disorders Institute; 2020.
16. Kowdley, Kris V. MD, FACG[1]; Brown, Kyle E. MD, MSc[2,3,4]; Ahn, Joseph MD, MS, MBA, FACG (GRADE Methodologist)[5]; Sundaram, Vinay MD, MSc[6]. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. The American Journal of Gastroenterology 114(8):p 1202-1218, August 2019. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000000315

17. Bandoli, Lais F.; NUNES, Carlos P. Hemocromatose Hereditária e Fibrose hepática: relato de caso. Rev. Medicina de Família e Saúde Mental. 2019, Vol 2: 57-65.
18. Elastografia hepática : guia prático [livro eletrônico] / Dimas Carnaúba Junior ... [et al.]. -- 1. ed. -- São Paulo : CRT DST/Aids, 2020. 1 Mb ; PDF