

Diagnóstico incidental de hemocromatose hereditária pré-cirrótica

Incidental diagnosis of pre-cirrhotic hereditary hemochromatosis

ANDRÉ LUIZ SANTOS RODRIGUES¹, AUGUSTO CÉSAR SILVA DE SANTANA², CLAYTON ALENCAR MOREIRA³, CARLA ANDREA RIBEIRO BRAGA RODRIGUES⁴, FERNANDO ANTÔNIO ALVES DA SILVEIRA⁵, REUBER VIANA DE AGUIAR⁶, ANTÔNIO JOÃO DE OLIVEIRA SANTOS JÚNIOR⁷

RESUMO

O diagnóstico da hemocromatose hereditária (HH) em fase pré-cirrótica é um desafio, uma vez que os pacientes não apresentam sintomas ou sinais da doença. Relata-se caso de mulher de 62 anos que, submetida à colecistectomia videolaparoscópica para tratamento de coletilíase, apresentou fígado de aspecto alterado, sendo realizada biópsia hepática com agulha. O exame histológico do fígado pelo método de Perls mostrou grande quantidade de pigmento férrico, suspeitando-se de HH. Realizado estudo do metabolismo do ferro e teste genético para HH, confirmou-se a doença. A biópsia hepática, portanto, é de fundamental importância no diagnóstico da HH, devendo ser realizada toda vez que o cirurgião, por ocasião de cirurgia abdominal, observar fígado de aspecto não habitual.

Unitermos: Hemocromatose Hereditária, Patologia, Biópsia Hepática, Fígado.

SUMMARY

The diagnosis of pre-cirrhotic hereditary hemochromatosis (HH) is difficult because there are no signs and symptoms in HH patients. We described a case of a 62-years old woman with cholelithiasis that was carried out a video-laparoscopic cholecystectomy. At surgery, the liver had been a altered aspect and liver needle biopsy was carried out. The histopathologic study by Perls method showed a great accumulation of iron pigment in hepatic tissue. The study of iron metabolism and genetic test for HH was released and the diagnosis of HH was confirmed. The liver

biopsy is a gold standard procedure for diagnosis of HH and must be released when, at abdominal surgery, the surgeon to observe a liver with altered aspect.

Keywords: Hereditary Hemochromatosis, Pathology, Liver Biopsy, Liver.

INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é doença autossômica recessiva que ocorre predominantemente nos europeus do norte, numa prevalência de cerca de 3 a 8 por 1000 pessoas, e caracteriza-se pelo progressivo acúmulo de ferro em vários órgãos, como o fígado, coração, pâncreas, tireóide e articulações, reduzindo a longevidade destes pacientes¹⁻³. Porquanto, a HH pode acarretar o desenvolvimento de cirrose hepática e de outras afecções como resultado da lesão celular causada pelo acúmulo progressivo do ferro^{4,5}. Devido aos sintomas da HH serem inespecíficos, seu diagnóstico, na maioria das vezes, ocorre durante pesquisa propedêutica de pacientes cirróticos, sendo raro o seu diagnóstico naqueles não-cirróticos^{6,7}.

No presente estudo, apresenta-se caso de HH em paciente não-cirrótico e sem sintomas hepáticos em que o diagnóstico foi feito devido à realização de biópsia hepática por ocasião de colecistectomia videolaparoscópica.

RELATO DE CASO

Mulher de 62 anos, branca, com queixa de dor abdominal em flanco direito de moderada intensidade, acompanhada de plenitude epigástrica há cerca de 3 meses.

1-7. Clinifígado - Clínica e Cirurgia do Fígado e Aparelho Digestivo, Belém - Pará - **endereço para correspondência:** André Luiz Santos Rodrigues - Av. Roberto Camelier, 362 - CEP 66033-640 - Belém - PA - e-mail: an-luiz@ig.com.br. **Recebido em:** 28/07/2009. **Aprovação em:** 30/03/2010.

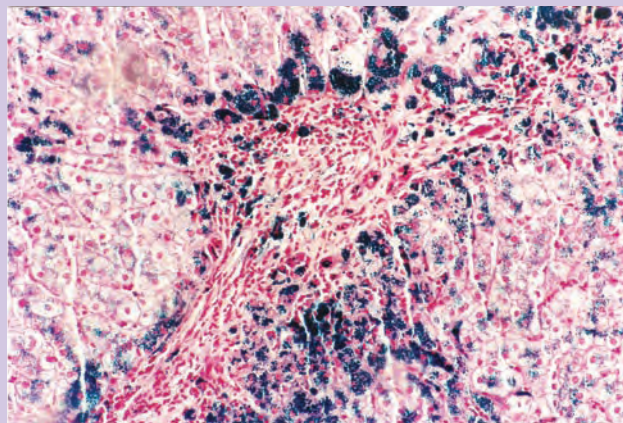
De antecedentes mórbidos, referia dores em articulações de tornozelo, joelho e cotovelo, estando em acompanhamento no consultório de reumatologia.

Ao exame físico apresentava apenas dor à palpação profunda em flanco direito. Hemograma normal, provas de função hepática evidenciavam discreto aumento de AST: 47 U/l. Sorologia para hepatite B e C negativas. Ultrassonografia abdominal mostrou colelitíase. Indicou-se colecistectomia videolaparoscópica. Na cirurgia, evidenciou-se fígado de aspecto macroscópico levemente rugoso em sua superfície, bordos rombos e opacificado, sugerindo hepatopatia crônica.

Frente a este achado, realizou-se a colecistectomia e biópsia hepática com agulha de Tru-cut 14 GA. A paciente evoluiu satisfatoriamente no pós-operatório, recebendo alta hospitalar no 1º dia após a cirurgia.

O estudo histológico do fragmento hepático evidenciou siderose grau 4 sugestivo de HH (Figura 1). No consultório, solicitou-se pesquisa do metabolismo do ferro que mostrou ferritina: 1000ng/ml (14 – 233ng/ml) e índice de saturação da transferrina: 73% (20 – 50%). Teste genético de HH mostrou-se positivo para homocigoto da mutação C282Y.

Figura 1 – Presença de depósitos de pigmento férrico em grânulos grosseiros em citoplasma de hepatócitos e em células de Kupffer em região periportal (Coloração de Perls, 400x).



Confirmado o diagnóstico de HH, a paciente foi encaminhada ao serviço de cardiologia para investigação de insuficiência cardíaca incipiente e para o serviço de hematologia para realização de flebotomias seriadas. Foi também orientada a realizar seguimento ambulatorial do fígado e pesquisa genética de HH nos familiares.

DISCUSSÃO

A HH é uma doença genética autossômica recessiva comum, causada por uma mutação no braço curto do cromossomo 6, que promove um aumento da absorção de ferro pela mucosa intestinal^{2,6}. Sua prevalência mundial é estimada em 4 a 5 casos em 1000 habitantes do globo⁸. Devido ao lento acúmulo de ferro no organismo, durante grande parte do tempo evolutivo da doença, a HH não apresenta nenhum sinal ou sintoma. Este aspecto faz com que esta afecção seja de difícil diagnóstico nas suas fases precoces em que ainda não há cirrose⁶.

Na grande maioria dos casos de HH, o diagnóstico se dá durante a investigação etiológica de cirrose ou de carcinoma hepatocelular⁹. Nas fases avançadas da doença, os pacientes geralmente apresentam pele bronzada, sinais de insuficiência cardíaca, cirrose, diabetes, hipotireoidismo e osteoartrites. Por esta razão, assumem grande importância na HH o seu diagnóstico e tratamento precoces, pois, desta maneira, pode-se prevenir as lesões irreversíveis dos órgãos-alvos e propiciam o aumento da sobrevida dos pacientes acometidos por esta moléstia⁶. Naqueles pacientes em que o diagnóstico é feito na fase cirrótica, o hepatocarcinoma é uma complicação que pode ocorrer em cerca de um terço dos pacientes.

No perfil bioquímico dos pacientes portadores de HH, o que chama a atenção do médico é a elevação, muitas vezes discreta, das aminotransferases. A determinação dos níveis de ferritina, do índice de saturação da transferrina e o acúmulo de pigmento férrico no tecido hepático, evidenciado no estudo histológico com o método de coloração do Azul da Prússia preconizado por Perls, são os principais exames utilizados no diagnóstico da HH⁹. Níveis elevados de ferritina e do índice de saturação da transferrina são de alta suspeita diagnóstica da afecção.

No que diz respeito aos aspectos histopatológicos da HH, nota-se a presença de depósitos de ferro nos hepatócitos, preferencialmente aqueles localizados na zona periportal (zona acinar 1), presença de agregados de células de Kupffer, denominados de nódulos sideróticos, e fibrose portal¹⁰. Também a esteatose tem sido apontada, por alguns autores, como importante achado histológico em pacientes com HH.

Nash *et al.*¹¹ relatam estudo em que a esteatose foi importante achado, presente em dois terços das biópsias hepáticas de pacientes portadores de HH. A biópsia hepática, portanto, assume importante papel no diagnóstico da HH,

sendo considerado o procedimento de escolha na avaliação propedêutica desta afecção^{6,7}, como ocorreu no caso aqui apresentado.

O estudo genético da HH confirma o diagnóstico através da determinação da presença da mutação do alelo C282Y no gene HFE, localizado no braço curto do cromossomo 6. Esta mutação caracteriza-se pela substituição de uma molécula de tirosina por uma de cisteína no aminoácido 282^{2,7,8,10,12}.

Atualmente, cerca de vinte mutações diferentes já foram identificadas, sendo a C282Y a mais comum e estando presente em 80 a 95% dos pacientes homocigotos portadores de HH^{3,12}.

No Brasil, estudo conduzido por Pericole *et al.*² em 201 pacientes renais crônicos em hemodiálise mostrou uma incidência de 3,4% de pacientes heterocigotos com mutação C282Y.

O tratamento da HH baseia-se em flebotomias seriadas. Esta terapia é segura, de baixo custo e eficaz em remover o excesso de ferro e manter seus níveis dentro da normalidade^{5,6}. As flebotomias devem ser indicadas mesmo na ausência de sintomas ou evidência histológica de lesão hepática⁶.

Entretanto, o intervalo entre as flebotomias é determinado pela condição clínica do paciente e pela aderência do mesmo ao tratamento. Hicken *et al.*⁵ relatam que, de 118 pacientes com HH, apenas um terço tolerou e aderiu a flebotomias semanais.

Nos pacientes cirróticos por HH, o transplante de fígado é o tratamento adequado quando há sinais de falência hepática ou a ocorrência de carcinoma hepatocelular. Recente estudo multicêntrico americano conduzido por Kowdley *et al.*¹³, utilizando dados do National Hemochromatosis Transplant Registry, mostra que a sobrevida de pacientes com HH submetidos a transplante de fígado foi menor que a sobrevida de pacientes sem HH, e que a diminuição dos níveis de ferro por flebotomias, antes da realização do transplante, pode aumentar a sobrevida pós-transplante destes pacientes.

Conclui-se que a HH é doença pouco lembrada no diagnóstico diferencial das afecções hepáticas crônicas, que o estabelecimento do diagnóstico de HH em fase pré-cirrótica é raro, e que a biópsia hepática é de fundamental importância no diagnóstico precoce da HH, devendo ser sempre realizada quando, por ocasião de cirurgia abdominal, o fígado se apresentar ao cirurgião de aspecto não compatível com o normal.

REFERÊNCIAS

1. McDonnell SM, Phatak PD, Felitti V, Hover A, McLaren GD. Screening for hemochromatosis in primary care settings. *Ann Intern Med* 1998; 129: 962-970.
2. Pericole FV, Alves MAVR, Saad STO, Costa FF. Hemochromatosis (HFE) gene mutations in brazilian chronic hemodialysis patients. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1321-1324.
3. Scotet V, Le Gac G, Mérour MC, Mercier AY, Chanu B, Ka C *et al.* Impact of HFE genetic testing on clinical presentation of hereditary hemochromatosis: new epidemiological data. *BMC Med Genet* 2005; 6: 24.
4. Fiel MI, Schiano TD, Bodenheimer Jr. HC, Thung SN, King TW, Rathna Varma C *et al.* Hereditary hemochromatosis in liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 50-56.
5. Hicken BL, Tucker DC, Barton JC. Patient compliance with phlebotomy therapy for iron overload associated with hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2072-2077.
6. Gushurst TP, Triest WE. Diagnosis and management of precirrhotic hemochromatosis. *W V Med J* 1990; 86: 91-95.
7. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 925-931.
8. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11.065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1355-1362.
9. Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Batts KP, Thibodeau SN. Update on hereditary hemochromatosis and the HFE gene. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 917-921.
10. Brunt EM, Olynyk JK, Britton RS, Janney CG, Di Bisceglie AM, Bacon BR. Histological evaluation of iron in liver biopsies: relationship to HFE mutations. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1788-793.
11. Nash S, Marconi S, Sikorska K, Naeem R, Nash G. Role of liver biopsy in the diagnosis of hepatic iron overload in the era of genetic testing. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 73-81.
12. Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P, Le Gall JY, David V, Deugnier Y. Phenotypic expression of HFE mutations: a French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116: 372-377.
13. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML *et al.* Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005; 129: 494-503.