

# ACHADO FORTUITO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA ASSOCIADA AO GENE HFE: RELATO DE CASO

## HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS ASSOCIATED WITH THE HFE GENE: CASE REPORT

JÉSSICA SALGADO BADINHANI MOTA<sup>1</sup>, MARCELO CÂNDIDO SARMENTO DRUMOND NOBRE<sup>1</sup>, THAÍS CHAVES SANTOS AGUIAR<sup>1</sup>, VINÍCIUS DE PAULA LEITE GOMES<sup>1</sup>, ANALINA FURTADO VALADÃO<sup>2\*</sup>

1. Acadêmico do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Doutora em Bioquímica- UFMG; Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

\* Rua João Patrício de Araújo, 179, Veneza I, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. [analina.valadao@univaco.edu.br](mailto:analina.valadao@univaco.edu.br)

Recebido em 25/05/2019. Aceito para publicação em 24/06/2019

### RESUMO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pelo aumento da absorção de ferro na mucosa gastrointestinal e aglutinação progressiva desse metal em diferentes órgãos, com posterior dano estrutural e funcional. Paciente 32 anos, masculino, leucodermo, hipertenso e hipercolesterolêmico. Para iniciar terapêutica com sinvastatina, realizou exames laboratoriais apresentando níveis alterados de perfil lipídico e de enzimas hepáticas. Exames de imagem acusaram colelitíase, esteatose hepática e leve sobrecarga de ferro no parênquima hepático. Solicitaram exames da cinética do ferro, e os níveis de ferritina sérica encontravam-se em valores aumentados (7230 ng/mL). Iniciou sessões de flebotomia semanais com redução significativa dos níveis de ferritina, entretanto ainda elevados. Para constatar a etiologia, realizou exame genético para Hemocromatose Hereditária, que detectou mutações do genótipo duplo heterozigoto no gene HFE nas regiões C282Y e S65C. As sessões de flebotomias seguiram trimestrais por um período de 3 anos, sendo estabelecida dieta restrita de vitamina C, carnes vermelhas e álcool, associada à mudança de estilo de vida e atividade física regular. Apesar da alta prevalência, a HH ainda é pouco conhecida e, no Brasil, são escassos os registros sobre a relação das mutações, manifestação clínica ou sua frequência na população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemocromatose hereditária, sobrecarga de ferro, estudos genéticos.

### ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive genetic disorder, characterized by an increase in iron absorption in the gastrointestinal mucosa and progressive agglutination of this metal in different organs, with subsequent structural and functional damage. Patient 32 years old, male, leucoderm, hypertensive and hypercholesterolemic. To initiate therapy with simvastatin, he underwent laboratory tests showing altered levels of lipid profile and liver enzymes. Imaging tests showed cholelithiasis, hepatic steatosis and mild iron overload in the hepatic parenchyma. They asked for iron kinetics, and serum ferritin levels were found to be increased (7230 ng / mL). He started weekly

phlebotomy sessions with a significant reduction in ferritin levels, although still high. In order to confirm the etiology, a genetic test was performed for Hereditary Hemochromatosis, which detected mutations of the double heterozygous genotype in the HFE gene in the C282Y and S65C regions. The phlebotomy sessions followed quarterly for a period of 3 years, being restricted diet of vitamin C, red meat and alcohol, associated to lifestyle change and regular physical activity. Despite the high prevalence, HH is still little known and, in Brazil, there are few records on the relation of mutations, clinical manifestations or their frequency in the population.

**KEYWORDS:** Hemochromatosis hereditary, iron overload, genetic studies.

### 1. INTRODUÇÃO

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença genética autossômica recessiva que se caracteriza por aumento da absorção de ferro pela mucosa gastrointestinal e aglutinação progressiva desse metal em diferentes órgãos. A patologia está associada a alterações enzimático-metabólicas, uma vez que o organismo transporta de maneira exacerbada íons ferro do intestino à corrente sanguínea. Desta forma ocorre a sobrecarga de ferro no sangue, seguida de sua deposição nos órgãos, visto que a eliminação fisiológica desse elemento é lenta e em pequenas quantidades<sup>1</sup>.

A absorção exacerbada de ferro pelo organismo, com sedimentação desse elemento nos tecidos, ocorre principalmente nas células parenquimatosas hepáticas, miocárdicas, hipofisárias, gonadais e pancreáticas, com posterior dano estrutural e funcional dos tecidos e órgãos. Assim sendo, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, insuficiência cardíaca, disfunção de hipófise e de gônadas, além de diabetes mellitus são possíveis complicações quando não há controle do metabolismo do ferro<sup>2</sup>.

A Hemocromatose Hereditária é classificada de acordo com as mutações encontradas no estudo genético; elas podem ser associadas ao gene HFE (hemocromatose clássica) ou não associadas ao gene. A primeira é considerada hemocromatose clássica, pois

representa de 80% a 85% dos casos de hemocromatose, o restante são as hemocromatoses devido a outras causas ou mutação em diferentes genes que não o HFE. Das causas de HH não associadas ao gene HFE tem-se hemocromatose devido à mutação no receptor 2 da transferrina (TfR2), doença da ferroportina, sobrecarga de ferro africana e hemocromatose juvenil que pode estar associada ao gene HJV (mutação da hemojuvelina) ou ao gene HAMP (mutação da hepcidina)<sup>2</sup>.

O gene HFE está localizado no braço curto do cromossomo 6 e apresenta 7 éxons, sendo associado ao complexo de histocompatibilidade (HLA-A). Três mutações no gene HFE são constantemente relatadas: são elas a C282Y, a H63D e a S65C. Na maioria dos casos, a mutação de uma única base nitrogenada resulta na substituição de um único aminoácido na proteína HFE, alterando, dessa forma, o metabolismo do ferro no organismo. A mutação C282Y apresenta uma transição de G para A no nucleotídeo 845 do gene HFE substituindo uma cisteína por uma tirosina no aminoácido 282 da proteína. A mutação H63D origina-se da transversão de C para G no nucleotídeo 187 substituindo o aminoácido histidina pelo aminoácido ácido aspártico na posição 63 da proteína. Foi também descrita a mutação S65C, considerada de menor gravidade, que provém da substituição do aminoácido Serina (S) na posição 65 por Cisteína (C) devido à transversão do nucleotídeo adenina (A) para timina (T) na posição 193 do gene HFE<sup>3</sup>.

A frequência da mutação C282Y é três a oito vezes maior em caucasianos do norte europeu do que em indivíduos brasileiros. Já a frequência alélica das mutações H63D e S65C parecem ser semelhantes entre essas duas populações<sup>4</sup>.

A HH acomete 1 a cada 200 indivíduos homocigotos para a mutação C282Y e normalmente é mais grave em homens. Essa maior gravidade no sexo masculino justifica-se por fatores protetores que o sexo feminino possui, sendo eles o ciclo menstrual que garante eliminação de sangue e a gravidez devido ao compartilhamento de ferro com o feto. Assim sendo, as mulheres na menacme, fase menstrual ativa, apresentam sintomas mais brandos de HH do que os homens e as mulheres na pós-menopausa. A etiologia da hemocromatose consiste nos fatores genéticos em associação a fatores ambientais como a ingestão de ferro por meio da alimentação, contudo são as mutações genéticas que contribuem mais efetivamente para a gravidade dos sintomas<sup>5</sup>.

As mutações H63D e S65C isoladamente não representam grandes riscos de sobrecarga de ferro, mesmo na condição de homocigose. Todavia, quando associadas à mutação C282Y ou a condições patológicas como talassemia beta maior ou alfa e esferocitose hereditária, podem desempenhar função importante no acúmulo patológico de ferro no organismo<sup>1</sup>.

Diante da importância do tema, o presente relato tem como objetivo relatar o caso de um paciente

portador de Hemocromatose Hereditária, assim como descrever as características fenotípicas e a evolução clínica do paciente

## 2. CASO CLÍNICO

No presente artigo, relata-se o caso de um paciente adulto, 32 anos, sexo masculino, casado, leucodermo, hipertenso, hipercolesterolêmico, natural e residente em Belo Horizonte, Minas Gerais. Em 2011, para iniciar terapêutica com sinvastatina, realizou exames laboratoriais. Apresentou níveis alterados de perfil lipídico e de enzimas hepáticas. Encontrava-se assintomático e ao exame físico foi classificado com obesidade grau II (IMC = 35,9Kg/m<sup>2</sup>).

Como forma complementar à propedêutica, foram realizados exames de imagem para esclarecer as alterações. O exame de ultrassonografia de abdômen acusou colelitíase, e na tomografia computadorizada evidenciou-se uma redução acentuada da densidade do parênquima hepático, compatível com esteatose, além de uma área nodular discretamente hiperdensa em relação ao parênquima adjacente no segmento VII. A critério clínico, uma ressonância nuclear magnética do abdome foi solicitada para esclarecimento diagnóstico, em que se observou esteatose hepática acentuada, nódulos hepáticos entre os segmentos V e VI compatíveis com hemangioma, cujas diminutas dimensões dificultaram sua adequada caracterização tecidual, e leve sobrecarga de ferro no parênquima, hepático estimada em 60 micromol/g.

Devido à leve sobrecarga de ferro no parênquima hepático, foram solicitados exames relacionados à cinética do ferro. Os níveis de ferritina sérica chamaram atenção por se encontrarem em valores muito aumentados. Os valores de outros exames, como ferro sérico, capacidade de ligação do ferro, ferritina sérica (FS) e índice de saturação de transferrina (IST – teste mais sensível para avaliar sobrecarga de ferro) estão descritos no Quadro 1.

**Quadro 1. Achados laboratoriais do paciente.**

Ferro sérico	118,7 microg/dL (VR=65-175 microg/dL)
CTLF (mcg/dL)	271 microg/dL (VR=250-410 microg/dL)
IST (%)	43,8% (VR=20-50%)
FS (ng/mL)	7230 ng/mL (VR=30-323 ng/mL)

CTLF=Capacidade total de ligação do ferro. IST=Índice de Saturação de Transferrina. FS=Ferritina Sérica.

Mesmo com níveis alterados de ferritina, realizou-se colecistectomia videolaparoscópica como tratamento cirúrgico. Após recuperação da cirurgia, foi encaminhado ao serviço de hematologia e, como terapêutica, iniciou sessões de flebotomia semanais, totalizando oito sessões. Houve redução significativa dos níveis de ferritina, entretanto os níveis persistiam elevados com valor de 560 ng/mL.

Diante da dificuldade em alcançar níveis normais de ferritina, e tendo em vista que os exames de imagem acusaram depósito de ferro no parênquima hepático, levantou-se a hipótese de sobrecarga de ferro devido a fatores genéticos. Para constatar a etiologia, foi

realizado exame genético para Hemocromatose Hereditária. As mutações foram detectadas por análise de restrição enzimática do DNA amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR-RFLP) e estão descritas no Quadro 2. As mutações do genótipo duplo heterozigoto no gene HFE nas regiões C282Y e S65C confirmaram o diagnóstico de Hemocromatose Hereditária.

**Quadro 2. Resultado da genotipagem no gene HFE.**

Descrição da Mutação	C282Y (G>A)	H63D (C>G)	S65C (A>T)
Resultado	GA*	CC	AT*

\*Mutação em Heterozigose.

As sessões de flebotomias seguiram trimestrais por um período de 3 anos. Como forma complementar à propedêutica foi estabelecida dieta restrita de vitamina C, carnes vermelhas e álcool, associada à mudança de estilo de vida e atividade física regular.

Atualmente os níveis de ferritina estão normais, assim como as enzimas hepáticas. Entretanto relata que, se não fizer flebotomia regularmente, os níveis de ferritina ficam alterados. O paciente permanece assintomático, apresentou perda de peso significativa de 23 kg, está em acompanhamento com especialista e mantido sob sessões esporádicas de flebotomia a cada seis ou oito meses. Faz uso de medicamentos para controle da hipertensão arterial (Losartana, Hidroclorotiazida) e do perfil lipídico (Sinvastatina). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais – Unileste/MG, sob protocolo de número 44.258.11.

### 3. DISCUSSÃO

Dentre as doenças hereditárias autossômicas recessivas; a Hemocromatose é a mais comum, com maior prevalência na população europeia. A predominância da hemocromatose é observada no sexo masculino, com percentual de 92% dos casos, o que confere a literatura médica com o relato de caso, enquanto no sexo feminino corresponde a apenas 8%. Isso também se deve ao fator protetor que o sexo feminino apresenta, principalmente a menstruação que garante a excreção de ferro e a amamentação que confere ferro ao recém-nascido, reduzindo os níveis desse íon na mulher<sup>6</sup>.

De acordo com a literatura, tem sido definida como sobrecarga de ferro a presença de pelo menos duas constatações de saturação da transferrina iguais ou superiores a 50% em mulheres e 60% em homens; e/ou concentrações séricas de ferritina (normal: mulheres de 11-306,8 ng/mL e homens de 23,9-336,2 ng/mL)<sup>7</sup>.

Neste estudo, a dosagem inicial de ferritina do paciente foi de 7230 ng/mL, portanto o paciente apresentava claramente sobrecarga de ferro.

A sobrecarga de ferro pode ser classificada em primária ou secundária. Na primária, estão incluídas as alterações em genes de proteínas relacionadas à

homeostase do ferro no organismo. Sobrecarga de ferro secundária é observada em doenças congênitas ou adquiridas que cursam com anemia hemolítica e/ou eritropoese ineficaz e requerem múltiplas transfusões de hemácias, como ocorre em pacientes com talassemia beta maior, anemia falciforme e síndrome mielodisplásica; em doenças hematológicas (anemia sideroblástica, anemia de Fanconi) e doenças hepáticas (hepatite C, esteatoepatite não alcoólica, uso abusivo de bebidas alcoólicas)<sup>8</sup>.

Desta forma, diante do resultado da genotipagem, que apontou mutações no gene HFE, e na ausência de evidências de doenças congênitas ou adquiridas, o paciente em estudo foi diagnosticado com sobrecarga de ferro primária.

Essa patologia está principalmente relacionada à mutação de três regiões gênicas no HFE: C282Y, H63D e S65C responsáveis por ocasionar o distúrbio do metabolismo do ferro.

A maioria dos pacientes com diagnóstico de HH é homozigoto para a mutação C282Y no gene HFE (C282Y/C282Y). Segundo vários autores, os pacientes com os demais genótipos (C282Y/H63D, H63D/H63D, H63D/WT, C282Y/WT, S65C/S65C, S65C/WT) são considerados portadores de HH desde que seja constatada a presença de sobrecarga de ferro<sup>9,10</sup>. Dessa forma, tendo em vista a sobrecarga de ferro evidenciada no paciente em estudo e diante dos resultados da genotipagem, o paciente foi diagnosticado como portador de hemocromatose hereditária.

Cerca de 5% dos pacientes são heterozigotos C282Y/H63D. O presente caso destaca por sua vez um paciente que apresenta heterozigose no gene HFE nas regiões C282Y/S65C, pouco descrita na literatura médica e ausência de mutação H63D.

De acordo com informações da Sociedade Brasileira de Hepatologia, a mutação S65C em heterozigose composta com C282Y pode resultar em acúmulo de ferro<sup>7</sup>.

Portanto, os dados aqui apresentados nos permitem considerar que esta mutação deve ser recomendada em casos de história familiar e aconselhamento genético envolvendo indivíduos heterozigotos e homozigotos para a mutação S65C.

A correlação entre o aumento dos níveis de ferritina e a saturação da transferrina com lesão dos órgãos ainda é fraca na literatura. Apesar disso, os sintomas desenvolvem-se especialmente em homens com mutações para C282Y homozigóticas e concentrações séricas de ferritina superiores a 1000 ng/mL. Assim, a propedêutica inicial do paciente com exames dos quais se destacavam ferritina, ferro sérico e saturação de transferrina foi complementada através da ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética do abdome para confirmar a suspeita de depósito de ferro.

Mesmo que não haja essa correlação direta nos estudos médicos, a patologia e o acometimento da doença no indivíduo são dependentes do grau de

sobrecarga de ferro. A Associação Europeia de Hematologia sugere, ainda, que ao se observar níveis de ferritina excedentes a 1000 ng/mL, deve ser realizada biópsia hepática, com a finalidade de avaliar o dano hepático, o que por sua vez não foi realizado no paciente<sup>2,11</sup>.

Raramente diagnosticam-se pacientes doentes antes dos 20 anos de idade. Todavia o acúmulo de ferro e sua manifestação ocorrem entre a 2ª e 3ª décadas de vida, com comprometimento funcional antes dos 30 anos.

Geralmente esses pacientes são diagnosticados após os 40 anos de idade, devido a anos de acúmulo de deposição de ferro nos órgãos parenquimatosos. Neste relato houve descoberta acidental de sobrecarga de ferro aos 32 anos de idade. Porém é comum na literatura o relato de casos de pacientes com alterações laboratoriais do Índice de Saturação de Transferrina (IST), Ferritina Sérica (FS) e outros marcadores, seguidos de propedêutica para HH, diagnosticando-se esta patologia, ainda assintomática<sup>2,12</sup>.

Os sinais e sintomas das doenças de acúmulo de ferro são pouco sensíveis e pouco específicos. Apesar de HH ser considerada uma doença hepática, ela é uma desordem genética com envolvimento sistêmico. A tríade clássica da doença (cirrose hepática, pele bronzeada e diabetes) é rara em adultos, decorrente do aumento dos diagnósticos precoces, correlacionando ao achado fortuito do caso. A apresentação clínica mais comum em paciente de meia idade é fadiga, astenia e artralgia, às vezes em associação com hepatomegalia e níveis ligeiramente elevados de aminotransferases (as enzimas hepáticas podem estar em níveis normais, mesmo nos casos de doença avançada; ao contrário do relato mostrou, houve alteração dos marcadores hepáticos com níveis elevados de saturação de transferrina)<sup>13</sup>.

A flebotomia (sangria terapêutica) é o tratamento padrão para pacientes com HH e tem sido utilizada por mais de 60 anos; essa conduta é eficaz na redução de morbidade e mortalidade dos pacientes. No presente estudo, a flebotomia foi de fato uma estratégia eficiente na redução dos níveis de ferritina. Entretanto novas terapias baseadas na hepcidina podem tornar-se, no futuro, um potencial tratamento associado à flebotomia na fase de indução, ou até um substituto na fase de manutenção<sup>14</sup>.

O paciente apresentado no caso clínico foi diagnosticado com colelitíase, contudo foram feitas pesquisas na literatura em sites como SciELO, PubMed e Cochrane Library em que não foram encontrados estudos que fazem associação entre a colelitíase e a HH. Apesar da aparente ausência de associação da HH com colelitíase, durante a pesquisa foi encontrada associação com cirrose. Os pacientes diagnosticados com HH possuem risco aumentado para cirrose, fator predisponente para carcinoma hepatocelular<sup>15</sup>.

Paradoxalmente, a hemocromatose é uma doença subdiagnosticada na população geral e superdiagnosticada em pacientes com sobrecarga secundária de ferro. Podem-se classificar as abordagens

diagnósticas mais avançadas em termos de testes laboratoriais e exames de imagem, em especial a ressonância magnética nuclear e a ultrassonografia.

#### 4. CONCLUSÃO

Apesar da alta prevalência, a HH ainda é pouco conhecida e, no Brasil, são escassos os registros sobre a relação das mutações, manifestação clínica ou sua frequência na população. Os sintomas são inespecíficos e, em geral, surgem após os 40 anos. É uma doença que causa considerável morbimortalidade, possui um tratamento simples e eficaz se diagnosticada em fase oportuna, estando a precocidade da intervenção terapêutica relacionada à modificação da história natural da doença. Sendo assim, é necessário mais incentivo em estudos genéticos e divulgação da doença. Os resultados da genotipagem são de suma importância para a conduta clínica e terapêutica.

Destaca-se a importância do duplo heterozigoto S65C/C282Y, pouco relatado e ainda pouco valorizado cientificamente.

Como dito por Mestre, Rodrigues & Cardoso (2015)<sup>12</sup>, é importante a difusão dos conhecimentos acerca desta patologia, uma vez que o diagnóstico precoce é essencial na minimização do acometimento da doença, que tem controle complexo depois de instaladas as maiores gravidades no doente.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Souto NRL, Pugliesi PR, Lopes ICR. Hemocromatose Hereditária: revisão de literatura. Revista Médica de Minas Gerais. 2016; 26(1791):1-7.
- [2] Iglesias CPK, *et al.* Hemochromatosis: Reversible Cause of Heart Failure. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2018; 31(3):308-311.
- [3] Feder JN, *et al.* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet. 1996; 13(1):399-408.
- [4] Wahlbrink D, Rempel C, Moreschi C, Rodrigues JB. Características da Hemocromatose: uma revisão narrativa. Revista Saúde (Santa Maria). 2016; 1(1):25-36.
- [5] Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. Expert Review Gastroenterol Hepatol. 2018; 12(8):767-778.
- [6] Ferreira MP, Bordim RA, Miranda GA, *et al.* Hemocromatose – importância na identificação precoce e investigação clínica pelos exames de rotina. Rev Bras Hematol e Hemoter. 2013; 35(2):41-244.
- [7] Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro [base de dados online]. São Paulo: Portaria SAS/MS. n 1.324; 2013, [acesso em 20 de julho 2018]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abr/02/pcdt-sobrecarga-de-ferro-livro-2013.pdf>
- [8] Cançado RD, Guglielmi ACO, Vergueiro CSV *et al.* Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29(4):351-360.
- [9] Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. Alimentary Pharmacology and

- Therapeutics 2012; 35(8):876-93.
- [10] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(23):2383-97.
- [11] Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV *et al.* American Association for the Study of Liver Diseases Diagnosis and management of hemochromatosis: practice guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54(1):328-43. doi: 10.1002/hep.24330.
- [12] Mestre T, Rodrigues AM, Cardoso J. Hemocromatose Hereditária do tipo 1 e Porfíria Cutânea Tarda - relato de caso de um doente heterozigoto composto para as mutações C282Y e H63D. *Revista SPDV.* 2015; 73(3):379-382.
- [13] Aymone WC, Valiati V, Resem MGFS, Peres W. Hemocromatose hereditária. *Jornal Brasileiro de Hematologia* 2013; 101(6):27-33.
- [14] Adams P, Altes A, Brissot P, *et al.* Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p. Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Journal Hepatology International* 2018; 12(2):83-86.
- [15] Marques M, Cardoso H, Lopes J, *et al.* Colangiocarcinoma em doente com hemocromatose hereditária. *Jornal Português de Gastreterologia* 2013; 20(1):41-44.