

HEMOCROMATOSE IDIOPÁTICA COM FALÊNCIA CARDÍACA DE RÁPIDA EVOLUÇÃO. RELATO DE CASO

CAIO DE BRITO VIANNA, ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO, CELSO DI LORETO,
CHARLES MADY, MARIA DE LOURDES HIGUCHI, GIOVANNI BELLOTTI

Um lavrador, de 26 anos de idade, foi admitido com insuficiência cardíaca congestiva grave, de início súbito e recente. Apesar do tratamento intensivo, faleceu após quatro semanas de internação. À necropsia, encontrou-se maciço depósito de ferro em múltiplos órgãos e fez-se diagnóstico de hemocromatose idiopática (HI).

Na HI, qualquer sintoma é incomum antes dos 40 anos de idade e a insuficiência cardíaca não costuma ser a primeira manifestação da doença. Contudo, nos poucos casos em que a doença se manifesta em adultos jovens, falência cardíaca é a principal causa de morte. Pode ser a primeira manifestação clínica da doença e ter início súbito e evolução muito rápida.

Hemocromatose idiopática (HI) é doença rara, caracterizada por aumento maciço do ferro corpóreo total. O organismo humano contém, normalmente, 3 a 4 g de ferro. Na HI, esse valor está, habitualmente, aumentando para 20 a 60 gramas¹. É doença hereditária, autossômica, provavelmente recessiva²⁻⁴. Sua incidência precisa não é conhecida e tem sido estimada em 1:10.000 pessoas^{5,6}. Acomete cerca de dez vezes mais os homens do que as mulheres, em parte devido às perdas crônicas de ferro nas mulheres, através de menstruações e gestações.

A disfunção básica é a absorção diária anormalmente elevada de ferro pelo trato digestivo, por mecanismo ainda desconhecido^{1,6}. O acúmulo de ferro é lento e gradativo, a partir do nascimento. Uma vez saturados os principais depósitos fisiológicos como fígado, sistema retículo-endotelial (SRE) e medula óssea, passa a haver deposição em células parenquimatosas de diversos órgãos. Fígado, baço, medula óssea, pâncreas, coração, glândulas e gônadas são os locais mais atingidos, acarretando fibrose e disfunção desses órgãos.

A tríade clássica da doença inclui "diabetes mellitus", pigmentação da pele, cirrose hepática e insuficiência cardíaca. Em cerca de 70% dos casos, os sintomas surgem entre 40 e 60 anos de idade^{1,6}. Na maior parte das vezes, os primeiros sintomas estão relacionados com o diabetes.

Esse caso tem alguns aspectos pouco comuns, em especial, a baixa idade e a insuficiência cardíaca como

primeira manifestação da doença que, em poucos dias, culminou com o óbito. Nos poucos casos em que a HI se manifesta em adultos com menos de 30 anos de idade (cerca de 5%)^{1,7}, a cardiomiopatia pode ter início súbito e evolução às vezes fulminante, fato reconhecido desde a notável revisão de Finch e Finch¹.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Lavrador de 26 anos de idade, mulato, procedente da zona rural de Palmeira do Oeste (Alagoas), foi internado em 12/10/1983. Há 20 dias queixava-se de dor contínua, tipo pleurítica, na face lateral do hemitórax esquerdo. Há 15 dias, notou dispnéia aos esforços. A dispnéia progrediu rapidamente e acompanhou-se de ascite e edema de membros inferiores.

Na admissão hospitalar, estava em mau estado geral, taquipnéico, com extremidades frias e cianóticas. A pulsação era arritmica, a frequência cardíaca era de 120bpm, a pressão arterial 110/70 mmHg e a pressão venosa central 26 cmH₂O. Estava em anasarca. Havia estase jugular importante. As bulhas eram arritmicas, havia sopro sistólico e 3ª bulha em área mitral. O murmúrio vesicular estava diminuído nas bases pulmonares e havia estertores crepitantes. O fígado, tenso, liso, era palpado a 6cm da borda costal e o baço, a 2 cm.

Os exames de laboratório mostraram os seguintes valores anormais: uréia 141 mg/dl; creatinina 2,4

mg/dl; glicemia, 183 mg/dl; tempo de protrombina 18,4 s (normal 13,6 s); GOT 280 U/l; GOT 222 U/l; mucoproteínas 6,2 mg/100 ml de tirosina; ferro sérico 181 μ g/dl; eritrócitos $4,5 \times 10^6$ /ml; hemoglobina 14,9 g/100 ml; hematócrito 45%; leucócitos 18.100/ml, neutrofilia, sem desvio à esquerda. A reação de Guerreiro-Machado foi negativa. As radiografias ântero-posterior do tórax mostraram moderada cardiomegalia, congestão pulmonar e derrame pleural bilateral. O traçado eletrocardiográfico mostrou ritmo sinusal, complexos de baixa voltagem no plano frontal e alterações difusas da repolarização ventricular. Extrasístoles atriais eram freqüentes e ventriculares, raras. Durante a evolução, apresentou vários episódios de fibrilação atrial e de outras arritmias supraventriculares (fig. 1). Os níveis séricos de digoxina, sempre adequados para essas arritmias, não melhoraram com a suspensão da droga. O ecocardiograma mostrou padrão de miocardiopatia dilatada severa.

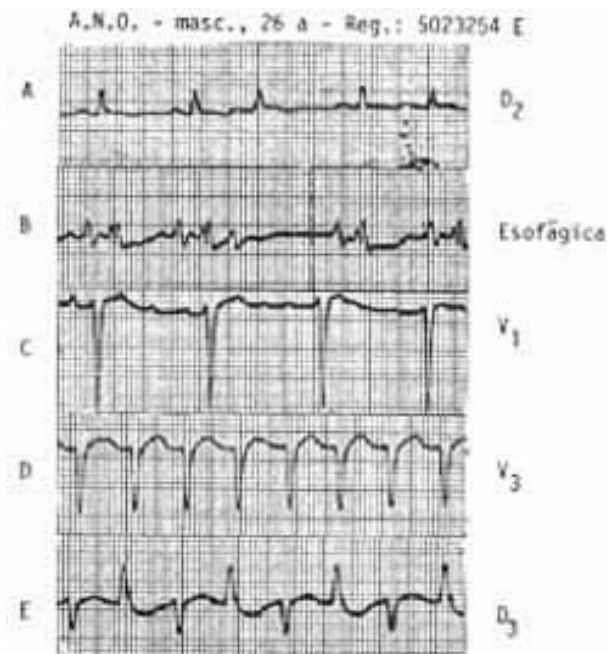


Fig. 1 - Arritmias supraventriculares: A) extra-sístoles atriais; B) extra-sístole atrial bloqueada; C) flutter atrial; D) taquicardia supraventricular sustentada; E) taquicardia supraventricular bidirecional.

O paciente recebeu tratamento convencional para insuficiência cardíaca grave, à base de diuréticos, digoxina, dobutamina e vasodilatadores. Após discreta melhora nos primeiros dias, passou a sofrer piora progressiva das funções cardíaca e renal. Faleceu após quatro semanas de internação, por insuficiência de múltiplos órgãos.

Necropsia - O coração pesou 440 g, tinha coloração castanho-ferruginosa, de mesma intensidade nas quatro câmaras. Havia moderada dilatação de átrios e ventrículos. A espessura média dos ventrículos era normal. Havia

trombos recentes e volumosos, aderidos à parede do átrio direito e da ponta do ventrículo esquerdo. O exame histológico evidenciou acúmulo acentuado de pigmento férrico nas fibras miocárdicas, por vezes com degeneração das mesmas. Outras exibiam hipertrofia. Havia fibrose intersticial difusa e raros focos de infiltrado inflamatório mononuclear (fig. 2A e 2B). Os pulmões pesaram 520 g em conjunto. Havia área de infarto recente na base do lobo inferior direito medindo $5 \times 4 \times 3$ cm. O fígado pesou 2700 g. Tinha volume e consistência bastante aumentados. Na superfície, havia áreas lisas e outras ligeiramente granuladas. O parênquima era castanho escuro, com finas traves fibróticas difusas. O exame histológico mostrou cirrose micronodular com grande quantidade de pigmento férrico no citoplasma dos hepatócitos, das células de Kupffer e dos duetos biliares, além de congestão passiva crônica (fig. 2C). O baço pesou 520 g, tinha volume bastante aumentado, coloração vinhosa e acastanhada. Havia infarto subcapsular recente medindo $4 \times 3 \times 3$ cm. O estudo histológico demonstrou baço esclero-congestivo com hemossiderose acentuada. O pâncreas pesou 145 g. Aos cortes, o parênquima era castanho-ferruginoso, com finas faixas fibróticas irregulares. O exame histológico evidenciou fibrose intersticial difusa, intensa, com acúmulo acentuado de pigmento férrico, principalmente no epitélio acinar (fig. 2D). As ilhotas de Langerhans tinham número e aspecto preservados. O rim direito pesou 165 g e o esquerdo 265g. Tinham aumento moderado de volume, em especial, o esquerdo. O corte de ambos os rins revelou cortical castanho-pálida e medular vinhosa, notando-se no exame histológico, hemossiderose do epitélio tubular e congestão.

A microscopia eletrônica do coração está descrita na figura 3. Pigmentos férricos e fibrose variável foram encontrados em múltiplos órgãos: linfonodos, glândulas submucosas de brônquios, glândulas mucosas do córion do esôfago, epitélio gástrico glandular, supra-renais, testículos, tireóide, parótidas, hipófise anterior e glândula pineal.

COMENTÁRIOS

O termo hemossiderose é aplicado a qualquer tipo de aumento dos depósitos de ferro corpóreo total ou restrito a determinados órgãos. As principais causas de hemossiderose estão no quadro 1. O termo hemocromatose refere-se às hemossideroses maciças e generalizadas, com acúmulo de ferro nos depósitos habituais e no parênquima de diversos órgãos, levando à fibrose e disfunção dos mesmos. Ingestão crônica excessiva de ferro (freqüente no sul da África por consumo de bebidas alcoólicas fermentadas em recipientes de ferro), múltiplas transfusões de sangue talassemia e outras condições podem, excepcionalmente, gerar grandes acúmulos de ferro, de propor-

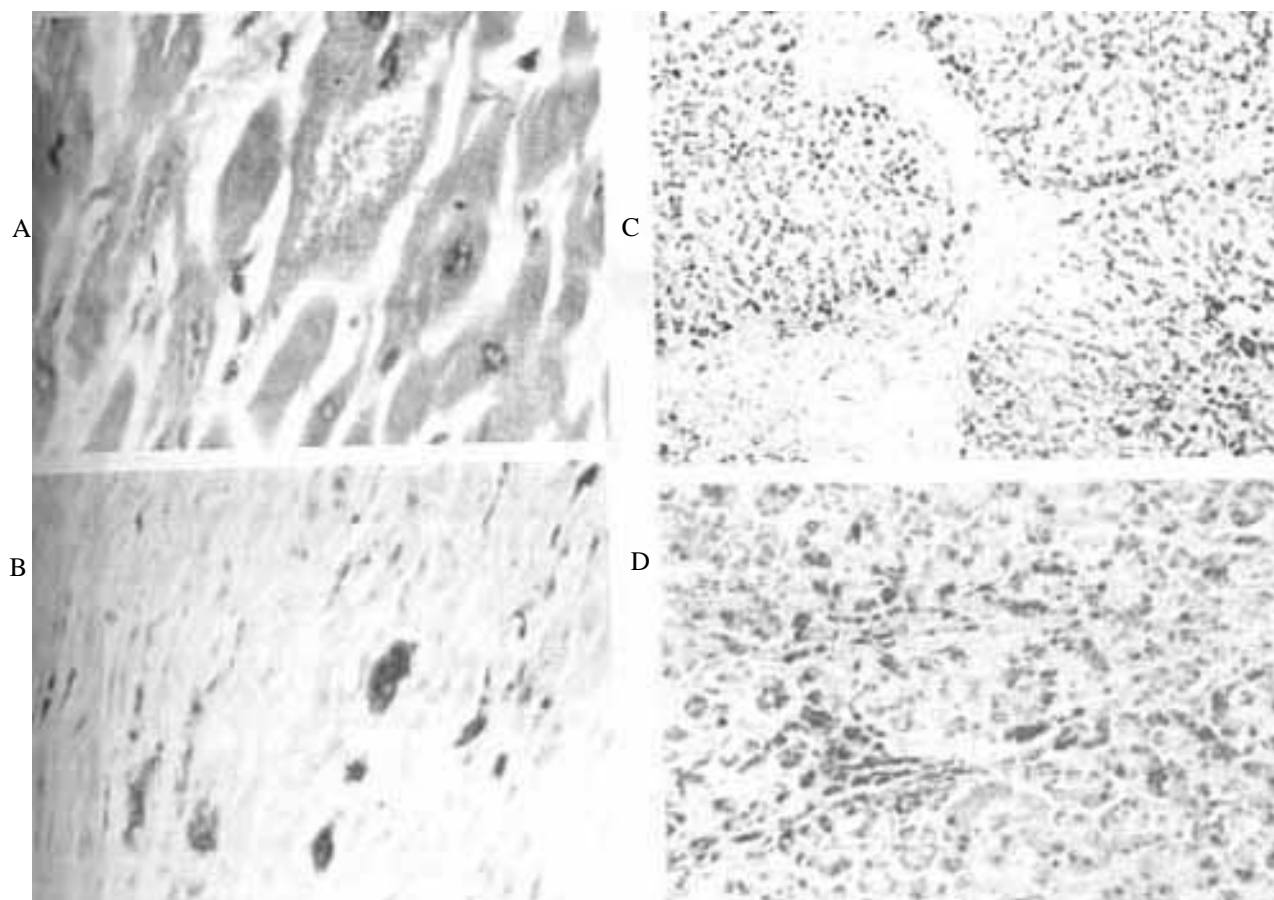


Fig. 2 - A) Corte histológico do coração demonstrando fibras cardíacas com discreta hipertrofia e intensa pigmentação (ferro) no citoplasma. HE. 400x B) Aspecto histológico descrito em A, realçado na coloração específica para ferro. Perls. 400 x. C) corte histológico de fígado revelando nódulos de hepatócitos e células de Kupffer contendo grande quantidade de pigmento férrico, circundados por fibrose, caracterizando cirrose hepática. Perls. 160x. D) Corte histológico de pâncreas mostrando ácinos com grande quantidade de pigmento férrico no citoplasma. Perls. 160x.

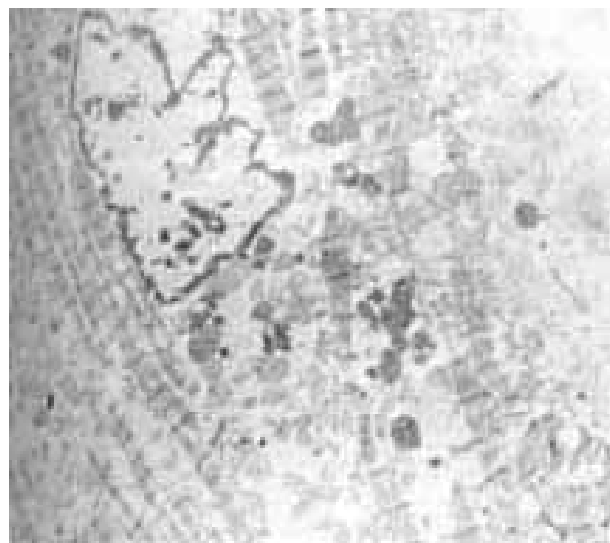


Fig. 3 - Micrografia eletrônica de fibra cardíaca evidenciando grânulos eletrodensos (ferro) em região perinuclear. Núcleo com cromatina aglomerada na periferia, conseqüência, provavelmente, de autólise. 3900x.

ções suficientes para definir hemocromatose, como foi visto na hemocromatose idiopática (HI).

Em vida, o diagnóstico de HI baseia-se na presença de uma tétade, nem sempre completa: “diabetes mellitus”, hiperpigmentação de pele, cirrose hepática e insuficiência cardíaca. Ferro sérico, ferritina e saturação de transferrina são elevados. A biopsia hepática fornece o diagnóstico. No caso que descrevemos o diagnóstico foi feito após a morte, em virtude do achado de depósito maciço de ferro em múltiplos órgãos e exclusão das causas secundárias apontadas no quadro I. Em proporção aos elevados depósitos nas células parenquimatosas dos órgãos, havia pouca retenção de ferro pelo SRE, achado característico da HI^{1,6,8}.

Na HI, cerca de 70% dos doentes tornam-se sintomáticos entre os 40 e os 60 anos de idade^{1,6}. Os principais sinais e sintomas, por ordem decrescente de frequência, e as principais causas de óbito estão no quadro II. Início dos sintomas entre os 20 e os 30 anos, como nesse paciente é excepcional, ocorrendo em menos de 5% dos casos^{1,7}. Quanto mais jovem for o doente na ocasião do diagnóstico, pior será o prognóstico¹, reflexo de maior absorção crônica de ferro.

QUADRO I - Principais causas de hemossiderose.

1. Absorção concentrada de ferro
 - 1.1. Hemocromatose idiopática
 - 1.2. Anemias crônicas (absorção aumentada, utilização diminuída, hemólise)
 - 1.3. Insuficiência hepática
 - 1.4. Alcoolismo
 - 1.5. Porfíria cutânea tardia
2. Ingestão crônica excessiva de ferro
 - 2.1. Ingestão de bebidas alcoólicas no sul da África (doença de Bantu)
 - 2.2. Ingestão de vinhos
 - 2.3. Reposição fatrogênica de ferro
3. Múltiplas transfusões de sangue
4. Hemossideroses focais
 - 4.1. Hemossiderose pulmonar Idiopática
 - 4.2. Hemoglobinúria paroxística noturna
 - 4.3. Congestão sangüínea crônica de órgãos

QUADRO II - Principais sinais, sintoma e causa de óbito na hemocromatose idiopática.

Sintomas	Sinais	"Causa Mortis"
Fadiga	Hepatomegalia	Falência cardíaca
Poliúria, polidipsia	Pigmentação	Coma hepático
Emagrecimento	Alopécia	Sangramento digestivo
Perda de libido	Atrofia testicular	Hepatoma
Dor abdominal	"Spiders"	Infecções
Dispneia	Esplenomegalia	Coma diabético
Neurite periférica	Artrite	Outras
Diarréia	Ascite	
	Sinais cardiológicos	
	Icterícia	

A insuficiência cardíaca, embora seja incomum como primeira manifestação clínica da doença, é a principal causa de óbito nos pacientes com menos de 50 anos de idade^{1,7}. Nos casos incomuns, geralmente pacientes jovens, nos quais a insuficiência cardíaca é a primeira manifestação da doença, o prognóstico é muito reservado^{1,7,9}.

O depósito de ferro no coração do paciente foi maciço. Havia grande número de fibras acometidas. Geralmente, os ventrículos são mais acometidos que os átrios e os pigmentos de ferro nas fibras cardíacas predominam na região perinuclear. Nesse caso, átrios e ventrículos eram igualmente acometidos e os pigmentos nas fibras cardíacas ocupavam a região perinuclear e também áreas periféricas do sarcoplasma, observações características de depósitos intensos^{9,10}.

As arritmias supraventriculares, diversas no caso (fig. 1), costumam ser mais freqüentes que as ventriculares e são proporcionais à intensidade dos depósitos nos átrios^{9,10}.

O padrão da cardiomiopatia na HI é comumente o das cardiomiopatias dilatadas e, excepcionalmente, o das restritivas 9-11. As manifestações clínicas habitualmente traduzem a presença de insuficiência cardíaca direita predominante^{1,7,11}. Nesse paciente, a embolia pulmonar parece ter sido o fator desencadeante da insuficiência cardíaca.

A evolução da cardiomiopatia é, às vezes, fulminante, especialmente em adultos jovens. Um paciente com área cardíaca previamente normal pode desenvolver dilatação

cardíaca súbita e, em poucos dias, falecer^{1,6,9,12}. Esse caso ilustra bem essa possibilidade, sendo difícil o diagnóstico quando as demais manifestações são pouco proeminentes⁶. A dosagem do ferro sérico desse paciente foi praticamente normal, resultado comum nos casos de HI com insuficiência cardíaca descompensada, infecções ou hepatomas¹.

Desde o início do corrente ano, temos realizado biopsia endomiocárdica do ventrículo direito em todos os casos de cardiomiopatia dilatada de início recente e causa desconhecida, objetivando a detecção de miocardites. A descrição desse caso reforça a validade desse procedimento. A biopsia endomiocárdica forneceria o diagnóstico de certeza, o que teria importante implicações terapêuticas. Sangrias repetidas parecem ser o início procedimento atual capaz de promover melhora clínica significativa na doença miocárdica da HI^{8,13-16}.

SUMMARY

A farmer, 26 years old, was admitted with severe congestive heart failure of recent and sudden onset. Despite the intensive treatment he died four weeks after admission. At necropsy we found massive iron deposits in several organs and idiopathic hemochromatosis (IH) was diagnosed.

In idiopathic hemochromatosis any symptom is uncommon before the age of 40 years and heart failure is not usually the first manifestation of the disease. However, in the few cases in which the disease appears in younger patients, heart failure is the most important cause of death, may be the first clinical manifestation of the disease, is of sudden onset and rapid evolution.

REFERÊNCIAS

1. Finch, S. C.; Finch, C. A. - Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. *Medicine (Bait.)* 34: 381, 1955.
2. Simon, M.; Alexandre, J. L.; Marel, B.; Scordia, C. - Hereditary of idiopathic haemochromatosis. A study of 106 families. *Clin. Genet* 11: 327, 1977.
3. Simon, M.; Mourel, M.; Genetet, B.; Fauhet, R. - Idiopathic hemochromatosis. Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N. Engl. J. Med.* 297: 1017, 1977.
4. Feller, E. R.; Pont, A.; Wands, J. R.; Carter, E. A.; Poo, G.; Kourides, I.; Isselbacher, K. J. - Familial hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.* 29: 1422, 1977.
5. Saint, E. G. - Haemochromatosis. *Med. J. Aust.* 1: 137, 1963.
6. Basset, M. L. - Haemochromatosis. Newer concepts of diagnosis and management. *DM*, 26: 1, 1980.
7. Short, E. M.; Winkle, R. A.; Billingham, M. E. - Myocardial involvement in idiopathic hemochromatosis. *Am. J. Med.* 70: 1275, 1981.
8. Ferrans, V. J.; Boyce, S. W. - Metabolic and familiar diseases. In: Silver, M. D. - *Cardiovascular Pathology*, Churchill Livingstone, New York, 1983. Cap. 2. p. 945.
9. Tucker, H. S. G.; Moss, L. F.; Williams, J. P. - Hemochromatosis with death from heart failure. *Am. Heart. J.* 33: 093, 1948.
10. Cutler, D. J.; Isner, J. M.; Bralley, A. W.; Hufnagel, C.; Conrad, P. W.; Roberts, W. C.; Kerwin, D. M.; Weintraub,

- A.M. - Hemochromatosis heart disease. An unemphasized cause of potentially reversible restrictive cardiomyopathy. *Am. J. Med.* 69: 923, 1980.
11. Wasserman, A. J.; Richardson, D. W.; Baira, C. L.; Wyso, V. M. - Cardiac hemochromatosis simulating constrictive pericarditis. *Am. J. Med.* 32: 316, 1962.
 12. Lewis, H. P. - Cardiac involvement in hemochromatosis. *Am. J. Med. Sci.* 227: 544, 1954.
 13. Skinner, C.; Denmure, A. C. F. - Hemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection. *Br. Heart. J.* 35: 466, 1973.
 14. Hofstetter, J. R.; Troillet, P. - Les manifestations cardiaques de l'hémochromatose et leur traitement par saignées. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 104: 1645, 1974.
 15. Feely, J.; Corinhan, T. B. - Hemochromatosis presenting as angina and responding to venesection. *Br. Med. J.* 2: 681, 1977.
 16. Matheyses, M.; Hespel, J. P.; Brissot, P.; Daubert, J. C.; Nercy, Y. H.; Lancien, G.; Reut, A.; Pony, J. C.; Simon, M.; Ferrand, B.; Gouffault, J.; Bourel, M. - La myocardopathie de l'hémochromatose idiopathique. *Arch. Mal. Coeur,* 71: 371, 1978.