

HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA DO TIPO 1 E PORFIRIA CUTÂNEA TARDA - RELATO DE CASO DE UM DOENTE HETEROZIGOTO COMPOSTO PARA AS MUTAÇÕES C282Y E H63D

Tiago Mestre¹, Ana Maria Rodrigues², Jorge Cardoso³

¹Interno do complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

³Chefe de Serviço e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Head of Dermatology and Venereology Department

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Curry Cabral – CHLC, Lisboa, Portugal

RESUMO – A porfiria cutânea tarda (PCT) é uma doença do metabolismo das porfirinas caracterizada por fotossensibilidade intensa, associada a lesões bolhosas cobertas por crosta de difícil cicatrização, cicatrizes atróficas e hipertrichose em áreas fotoexpostas assim como alterações da função hepática. A hemocromatose hereditária (HH) é a doença genética autossómica recessiva mais frequente na população.

Apresentamos o caso de um doente saudável de 38 anos, referenciado por vesículas na face, superfícies extensoras dos braços e dorso das mãos, associadas com hipertrichose na região zigomática e quistos de milia no dorso das mãos. Análises laboratoriais mostraram um aumento dos níveis séricos e urinários das porfirinas, do ferro sérico e ferritina elevada. Um diagnóstico de porfiria cutânea tarda foi inferido com base na apresentação clínica, exame histopatológico e resultados laboratoriais. O estudo genético para as mutações do gene da hemocromatose hereditária revelou um doente heterozigoto composto para as mutações mais comuns: C282Y, H63D. A porfiria cutânea tarda pode ser um importante marcador cutâneo para pacientes com mutações do gene HH. A hemocromatose hereditária, se não tratada pode levar à cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Os sinais cutâneos podem ter um papel fundamental no diagnóstico precoce, evitando complicações futuras e possibilitando o aconselhamento genético e teste genético aos filhos dos doentes afectados.

PALAVRAS-CHAVE – Alterações do metabolismo do ferro; Hemocromatose; Porfiria cutânea tarda; Sobrecarga de ferro.

HEREDITARY HEMOCROMATOSIS TYPE 1 PRESENTED AS PORPHYRIA CUTANEA TARDA – CASE REPORT OF A COMPOUND HETEROZYGOTE PATIENT FOR THE MUTATIONS C282Y AND H63D

ABSTRACT – Porphyria cutanea tarda (PCT) is a disorder of porphyrin metabolism with associated skin photosensitivity, which presents with vesicobullous lesions, atrophic scars and frequently signs of liver damage. Hereditary hemochromatosis (HH) is the most frequent autosomic recessive genetic disease. We present the case of a previous healthy 38 years old patient that came to our office with blisters in face, extensor surfaces of arms and on the dorsum of his hands associated with hypertrichosis in zygomatic area and milia on the dorsum of the hands. Laboratory tests showed serum and urinary porphyrins level, serum iron level and ferritin exceeding the normal range. A diagnosis of porphyria cutanea tarda was reached based on clinical presentation, histopathological examination and laboratory results. Genetic studies on Hereditary Hemochromatosis mutations showed a compound heterozygote patient for the most common mutations: C282Y, H63D. Porphyria cutanea tarda can be an important cutaneous marker for patients with mutations of the HH gene. Skin signs can have a key role in early diagnosis, avoiding future complications, and requesting genetic counseling and genetic testing for the children of the affected patients.

KEY-WORDS – Hemochromatosis; Porphyria cutanea tarda; Iron metabolism disorders; Iron overload.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received - Abril/April 2015; Aceite/Accepted – Maio/May 2015

Caso Clínico

Correspondência:

Dr. Tiago Mestre
Serviço de Dermatologia e Venereologia - Hospital Curry Cabral – CHLC
Rua da Beneficência n.º 8
1069-166 Lisboa, Portugal
Tel: +351 21 792 4200
Email: tiago.g.mestre@gmail.com

INTRODUÇÃO

A porfiria cutânea tarda (PCT) é uma doença do metabolismo da porfirina com fotossensibilidade da pele associada, que se apresenta com lesões vesicobolhosas em áreas fotoexpostas e frequentemente sinais de lesão hepática. A PCT pode ser precipitada pelo vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C ou a utilização de estrogénios ou álcool. Também a sobrecarga de ferro pode interferir com via de síntese do heme e conduzir à instalação desta dermatose. A hemocromatose hereditária (HH) é a doença genética autossómica recessiva mais encontrada na população (prevalência de 1/200). Caracteriza-se por aumento da absorção intestinal de ferro que se acumula no pâncreas, fígado, miocárdio, pele e articulações. A PCT pode ser um importante marcador cutâneo para pacientes com mutações do gene HH.¹ Este trabalho tem como objectivo chamar a atenção para a pesquisa de HH em pacientes nos quais não puderam ser identificadas outras causas de PCT. A HH se não tratada, pode evoluir para cirrose e ou carcinoma hepatocelular.

CASO CLÍNICO

Apresentamos um caso de um paciente de 38 anos, referenciado à nossa consulta por uma história com três anos de evolução, de vesículas e bolhas na face, superfícies extensas dos braços e dorso das mãos, associadas a hipertricose na região zigomática e quistos de mília no dorso das mãos (Fig.s 1 e 2). Sem história familiar relevante, abuso de álcool, ingestão de drogas, transfusões de sangue ou hemodiálise. Os testes laboratoriais mostraram um aumento das porfirinas séricas e urinárias, do ferro sérico e da ferritina (Tabela 1). As serologias virais (VIH, VHC, VHB) foram negativas e a ecografia hepática não mostrou alterações. O nível da uroporfirinogénio descarboxilase (URD) foi normal (1,9 U). O exame histopatológico de uma vesícula do dorso da mão mostrou uma bolha subepidérmica, espessamento das paredes dos capilares da derme superior e um infiltrado inflamatório discreto na derme e junção dermo-epidérmica. A imunofluorescência directa da peça histológica mostrou depósitos de IgG e C3 nos vasos e na junção dermo-epidérmica.

O diagnóstico de porfiria cutânea tarda foi feito com base na clínica, resultados histopatológicos e laboratoriais. Na ausência de factores desencadeantes conhecidos para PCT

e pelo aumento de ferro sérico e ferritina foram realizados estudos genéticos para mutações da hemocromatose hereditária. A análise genética demonstrou um padrão heterozigoto composto para as mutações mais comuns do gene HFE: C282Y, H63D.

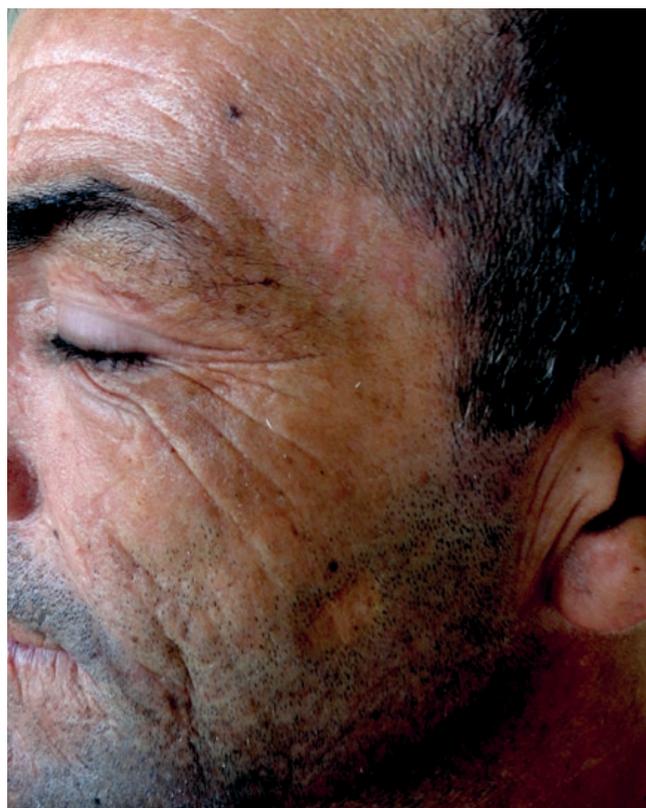


Fig 1 - Hiperpigmentação e hipertricose na região zigomática.

O doente foi tratado com flebotomias em intervalos de duas semanas com normalização dos níveis séricos de ferro e ferritina aos 6 meses e sem novas lesões desde então. Nos três anos seguintes, não desenvolveu novas bolhas e o ferro sérico e a ferritina permaneceram em valores normais, continuando em seguimento para monitorização dos níveis de ferro e flebotomias se necessário.

Caso Clínico



Fig 2 - Quistos de mília discretos, cicatrizes e bolhas residuais (crostas) no dorso das mãos e dos dedos.

DISCUSSÃO

Actualmente estão descritos três tipos de hemocromatose hereditária.

A hemocromatose hereditária tipo 1 é causada por mutações no gene HFE. Este gene, localizado na banda 6p22, codifica uma proteína MHC de classe I cuja função é diminuir a afinidade do receptor da transferrina para a transferrina e assim diminuir a absorção de ferro. A hemocromatose juvenil

ou tipo 2 (causado pela mutação em hepcidina ou hemojuvelina); a hemocromatose tipo 3 (resultado de mutações do gene do receptor de transferrina).^{2,3}

A sobrecarga de ferro devido a uma mutação HFE é um fator desencadeante de PCT, independente dos fatores desencadeantes clássicos: mutação do gene da uroporfirinogênio descarboxilase (URD), abuso de álcool, hepatite C e hormonas (estrógenos). A hemocromatose se não tratada pode resultar em lesão grave de órgãos, com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, cirrose hepática e infertilidade. Na HH existe um risco acrescido de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.⁴

Os efeitos do ferro na formação dos precursores do grupo heme compreendem três passos: Primeiro o ferro catalisa a formação de espécies reactivas de oxigénio o que aumenta a formação de uroporfirina. Em segundo lugar o ferro aumenta a produção de produtos não-porfirinas inibidores da URD e finalmente, o ferro induz a sintetase do ácido δ -aminolevulínico com a conseqüente produção de ácido δ -aminolevulínico, o precursor do uroporfirinogênio. A falta ou inactivação de URD leva á deposição de uroporfirinogênio na pele, uma molécula que é fotossensível para a luz ultravioleta, resultando em formação de bolhas (Fig. 3). Expressão deste subtipo ocasional de PCT é geralmente observado em meados da década dos trinta ou quarenta anos, uma vez que é necessária acumulação de quantidade substancial de ferro para bloquear a via com sucesso.⁵

Tabela 1 - Resultados laboratoriais.

TESTES LABORATORIAIS	DOENTE	INTERVALO NORMAL
Hemoglobina	15,7 g/dL	13,5-18,0 g/dL
AST	49 U/L	17-59 U/L
ALT	65 U/L	21-72 U/L
ALP	123 U/L	38-126 U/L
GGT	48 U/L	15-73 U/L
Glicose	89 mg/dl	(70-130 mg/dL)
Ferro sérico	214 μ g/dL	49-181 μ g/dL
Saturação transferrina	68 %	25-50%
Ferritina sérica	691 ng/ml	26.0-388.0
Actividade da Uroporfirinogênio decarboxilase (URD)	1.9 U	1.0-3.0 U
Porfirinas urinárias (24H):		
- Porfirinas totais	3040 μ g/24H	< 150 μ g/24H
- Uroporfirinogênio	2408 μ g/24H	< 25 μ g/24H
Porfirinas plasmáticas:		
- Porfirinas totais	111,5 μ g/L	< 32,5 μ g/L
- Uroporfirinogênio	98,4 μ g/L	< 11.6 μ g/L

Caso Clínico

O estudo genético para mutações do gene HFE no nosso doente mostrou um doente heterozigoto composto para as mutações mais comuns: C282Y, H63D. Oitenta por cento dos doentes com HH são homozigotos para C282Y e 20% duplo heterozigotos para a mesma e H63D. A primeira é prevalente principalmente na Europa nórdica e central e a segunda combinação é a mais comum nas zonas mediterrânicas. Devido à alta penetrância do gene HH na população, os filhos de doentes com HH devem ser testados para a mutação no início da idade adulta para prevenir complicações.⁶

O tratamento visa controlar altos níveis de ferro e ferritina sérica. Tal pode ser realizado com flebotomias em intervalos de duas semanas e 200-500 ml de sangue de acordo com a tolerância do doente e níveis de hemoglobina. A cloroquina e hidroxicloroquina podem ser uma alternativa terapêutica, embora os doentes homozigotos para C282Y, que tendencialmente têm maiores teores de ferro, tenham pior resposta. Evição solar e a redução de outros factores agravantes/precipitantes de PCT podem auxiliar no controlo da doença.⁷

CONCLUSÃO

Este trabalho tem como objectivo chamar a atenção para a exclusão de HH em doentes nos quais outras causas de PCT não possam ser identificadas. A importância deste diagnóstico deriva da possibilidade, se não tratada, de complicações graves nomeadamente, a cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

Os sinais cutâneos podem ter um papel fundamental no

diagnóstico precoce, prevenção e aconselhamento genético dos descendentes de doentes afectados.

REFERÊNCIAS

1. Sams H, Kiripolsky MG, Bhat L, Stricklin GP. Porphyrria cutanea tarda, hepatitis C, alcoholism and hemochromatosis: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2004; 73:188-90.
2. Parkkila S, Niemelä O, Britton RS, Fleming RE, Waheed A, Bacon BR, et al. Molecular aspects of iron absorption and HFE expression. *Gastroenterology*. 2001; 121:1489-96.
3. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. Jan 2004; 36:77-82.
4. Mehrany K, Drage LA, Brandhagen DJ, Pittelkow MR. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:205-11.
5. Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Hemochromatosis and porphyria. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13:109-19.
6. A. Ramirez-Santos D, González-Vilas J, García-Gavín J, Concheiro D, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Porfiria cutanea tarda y hemocromatosis en Espana. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:329-43.
7. Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:225-32.

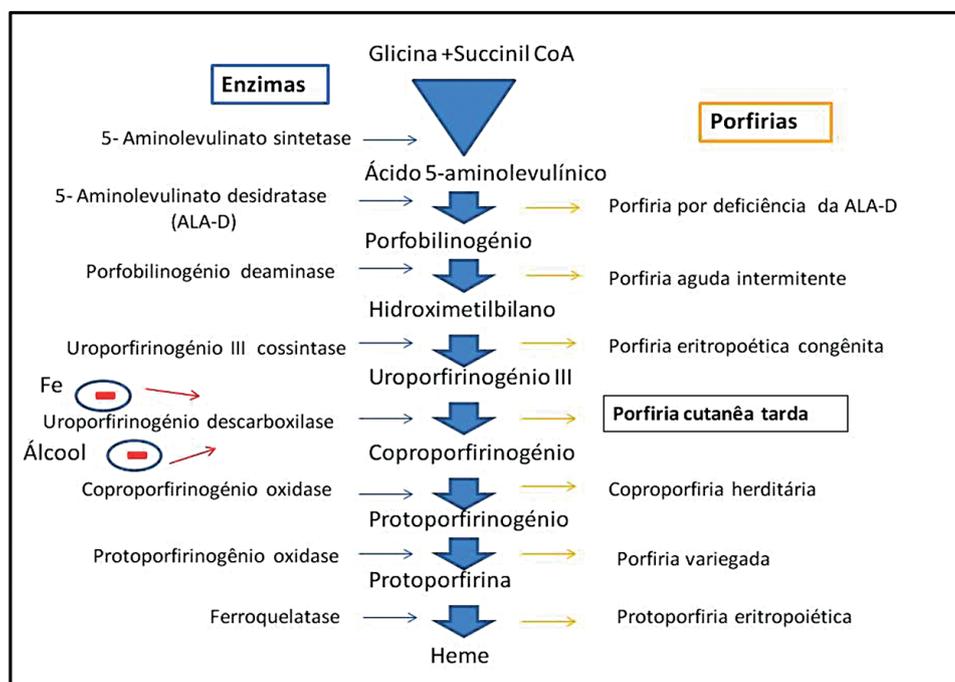


Fig 3 - Via da síntese do heme e tipos de porfiria.