

Hiperferritinémia num Atleta de Fundo – a Propósito de um Caso Clínico

Dr. Arnaldo Abrantes¹, Dra. Sara Augusto², Dra. Margarida Fonseca³, Dra. Catarina Brízido⁴, Dra. Isabel Madruga⁵

¹Especialista de Medicina Geral e Familiar, Pós-Graduado em Medicina Desportiva, Responsável Médico do Estoril Praia Futebol SAD, Co-fundador da Athletika – Clínica Médica e Desportiva; ²Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Urgência do Hospital de Vila Franca de Xira; ³Interna de 5.º ano de Medicina Interna no Hospital Egas Moniz (HEM); ⁴Interna de 3º de Cardiologia no Hospital Santa Cruz; ⁵Chefe de Serviço de Medicina Interna do HEM, Diretora de Serviço de Medicina do HEM. Lisboa.

RESUMO / ABSTRACT

A hiperferritinémia pode ter múltiplas causas, nomeadamente hereditárias, secundárias ou congénitas. Deve ser cuidadosamente investigada, pois a sobrecarga de ferro em diferentes órgãos causa toxicidade, levando ao desenvolvimento de cirrose hepática, cardiomiopatia, diabetes mellitus, artropatia, hiperpigmentação, hipogonadismo e impotência sexual, por exemplo. Apresentamos o caso de um atleta de alta competição de atletismo (meio-fundo e fundo), de 38 anos de idade, com hiperferritinémia e com dois fatores de risco associados: administração regular de ferro endovenoso em doses controladas e mutação H63D em heterozigotia. Estes fatores isoladamente não causariam sobrecarga de ferro com lesão de órgão, mas associados conduziram a hiperferritinémia com sobrecarga de ferro hepática e esplénica.

Hyperferritinemia can have multiple causes, namely hereditary, secondary or congenital. It must be carefully investigated, because iron overload in different organs causes toxicity, leading to the development of liver cirrhosis, cardiomyopathy, diabetes mellitus, arthropathy, hyperpigmentation, hypogonadism and sexual impotence, for example. We present the case of a high level athlete (middle and long-distance runner), 38 years old, with hyperferritinemia, and with two associated risk factors: regular administration of intravenous iron in controlled doses and H63D mutation in heterozygosity. These factors alone would not cause iron overload with organ damage but associated led to hyperferritinemia with hepatic and splenic iron overload.

PALAVRAS-CHAVE / KEYWORDS

Hiperferritinémia, Mutação H63D, Hemocromatose secundária
Hyperferritinemia, H63D mutation, Secondary hemochromatosis

e pâncreas, pode causar falência orgânica, podendo ameaçar a vida do doente. Trata-se de um problema sério a ter em consideração quando se verifica hiperferritinémia ($\geq 200\mu\text{g/L}$ nas mulheres ou $\geq 300\mu\text{g/L}$ nos homens) ou saturação de transferrina $> 45\%$. Deve ser realizada investigação complementar com ressonância magnética nuclear hepática e cardíaca. Eventualmente pode ser realizada ressonância de outros órgãos afetados, como o pâncreas, embora não seja recomendado por rotina. A biópsia hepática está reservada para os doentes em que é necessário quantificar os depósitos de ferro e a avaliar a extensão da lesão hepática.^{1,2} A maioria dos doentes necessita de tratamento que consiste em flebotomias nos doentes que não apresentem anemia significativa e quelantes de ferro quando esta está presente.^{1,2,4}

Caso clínico

Apresenta-se o caso de um homem de 38 anos de idade, atleta de alta competição de atletismo (meio-fundo e fundo) durante 18 anos, tendo estado presente nuns Jogos Olímpicos e em vários campeonatos internacionais de corta-mato. Apresenta antecedentes pessoais de hipercolesterolemia e rinite alérgica

Introdução

A hiperferritinémia pode ter múltiplas causas (tabela 1), nomeadamente hereditárias (a maioria provocada por mutações no gene HFE que levam à absorção de ferro exógeno a nível do intestino delgado, sendo as mais comuns as C282Y e H63D) ou secundárias (como anemias associadas a eritropoiese ineficaz que levam a sobrecarga de ferro, administração parentérica de ferro ou doença hepática crónica). Há ainda etiologias mais raras, como é o caso da atransferrinemia congénita.¹⁻³

A sobrecarga de ferro desenvolve-se de forma gradual e silenciosa, por vezes com sintomas inespecíficos. A deposição cumulativa de ferro em múltiplos órgãos, nomeadamente vitais, como o fígado, coração

Tabela 1 – Causas de hiperferritinémia

Primárias (hereditárias)	Secundárias	Outras causas
TIPO 1		
HH relacionada a mutação do gene HFE (C282Y/ C282Y; C282Y/ H63D)	Anemias associadas a eritropoiese ineficaz, com sobrecarga de ferro Talassemia major, anemia sideroblástica, anemia hemolítica crónica, anemia aplástica, deficiência de piruvato cinase, anemia responsiva à piroxidina	Sobrecarga de ferro neonatal
TIPO 2		
Hemocromatose juvenil - tipo 2A: mutação na hemojuvelina – HJV - tipo 2B: mutação na hepcidina – HAMP	Sobrecarga de ferro parentérica Transfusões de sangue, ferro parentérico, hemodiálise	Aceruloplasminemia
TIPO 3		
Hemocromatose relacionada ao recetor 2 da transferrina (TfR2)	Doença hepática crónica VHB, VHC, doença hepática alcoólica, esteatose hepática não-alcoólica; decorrente de shunt porto-cava; porfiria cutânea tarda	Atransferrinemia congénita
TIPO 4		
Doença ferroportina (SLC40A1)	Síndrome dismetabólica de sobrecarga de ferro	

e antecedentes familiares de cirrose hepática e diabetes mellitus no pai. Com antecedentes desportivos refere uma fratura de stress do 2.º metatarso esquerdo e várias lesões musculares. Medicado habitualmente com suplementação de ácido fólico, vitaminas do complexo B e ferro endovenoso, medicação que cumpria de forma regular, principalmente em períodos prévios a estágios de altitude.

Após uma avaliação analítica de rotina o atleta apresentava hemoglobina 16,8 g/dL, volume globular médio 88,3fL, ferro sérico 155 ug/dL, transferrina 233 mg/dL, ferritina 1402,2 ug/L, velocidade de sedimentação 4 mm/h, sem alterações da enzimologia hepática e da função renal. Não apresentava queixas sistémicas associadas ou alterações da condição física, mantendo o seu programa de treino e competição sem reportar baixar de *performance*. O exame objetivo não apresentava alterações. Foi encaminhado à consulta de Medicina Interna do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (CHLO) por hiperferritinémia.

No CHLO repetiu a avaliação analítica que confirmou a hiperferritinémia, apresentando hemoglobina de 15,7 g/dL, sem alterações do leucograma, plaquetas 131000/uL, ferro sérico 95 ug/dL, ferritina 938 ng/mL, capacidade total de fixação do ferro 239 ug/dL, saturação de transferrina 40%, folatos e vitamina B12 dentro da normalidade, hemoglobina glicada 6,5%, creatinina 0,81 mg/dL, colesterol total 261 mg/dL, colesterol HDL 56 mg/dL, colesterol LDL 178 mg/dL, triglicéridos 136 mg/dL, enzimologia hepática sem alterações. Realizou ecocardiograma transtorácico que não revelou alterações da função diastólica: “ventrículo esquerdo com ligeira hipertrofia concêntrica das paredes e boa função sistólica global, dilatação biauricular major, compatível com condicionamento físico atual”.

Perante a hiperferritinémia isolada era importante considerar se estaria associada apenas à administração de ferro endovenoso ou se poderíamos estar perante um caso de hemocromatose hereditária (dada a história familiar de doença hepática e pancreática - pai com cirrose hepática e diabetes mellitus) e,

ainda, avaliar se o doente apresentava sobrecarga de ferro com lesão de órgão.

Deste modo, foi quantificada a administração de ferro: o doente teria feito até à data 6 injeções/ano com sódio ferrigluconato (62.5mg de ferro em cada 5ml) durante 11 anos, correspondente a 375 mg/ano de ferro, um total de 4215mg de ferro. Este é um valor considerável, mas ainda no limite para causar hemocromatose secundária, que acontece a partir de valores cumulativos de ferro na ordem dos 5000mg, o que corresponde a 20 transfusões de concentrado eritrocitário.^{1,4,5}

Prosseguiu-se com o estudo genético de hemocromatose hereditária, sendo detetada a mutação p.H63D em heterozigotia. Não se detetou a mutação p.C282Y.

Para pesquisa de sobrecarga de ferro com lesão de órgão realizou ressonância magnética nuclear hepática: *“O fígado revela morfologia globosa, com critérios de hepatomegalia. Verificamos através de protocolo...com medições no lobo direito hepático e nos músculos para-espinais, de critérios de sobrecarga de ferro, nas sequências em T1 sobretudo em fase, a existência de sinal hepático relativamente idêntico ao dos músculos para-espinais, aspeto que se associa a redução dos sinais também a nível da medula óssea lombar, sobretudo no estudo fora de fase; verifica-se que em T2 existe praticamente isointensidade do fígado em relação aos*

músculos para-espinais. Na sequência eco-gradiente/T2 há redução de sinal hepático por comparação às estruturas musculares, em conformidade com critérios de hemocromatose (Figura 1). Existe também redução do sinal do parênquima esplénico em relação com depósito/sobrecarga de ferro...”*.

A quantificação dos depósitos de ferro calculada na sequência de T1 foi bastante elevada, 300 umol/g, sendo o normal 36 umol/g. Realizou também ressonância magnética nuclear cardíaca, que não revelou presença significativa de ferro miocárdico.

Após os resultados dos exames complementares, concluímos tratar-se de um caso de hemocromatose secundária, consequente à suplementação de ferro endovenoso associada a doente portador de mutação H63D em heterozigotia.

O doente foi orientado para o Centro de Alto Rendimento para realização de prova de esforço para estudo de arritmias induzidas pelo esforço. Foi orientado para consultas de imunohemoterapia para realização de flebotomias e genética para rastreio do filho. Atualmente mantém seguimento em consulta de imunohemoterapia, tendo já realizado múltiplas flebotomias. Mantém-se assintomático e retomou os treinos de alta intensidade, sem intercorrências. Mantém suspensa a suplementação com ferro oral ou endovenoso e no último estudo analítico, após 15

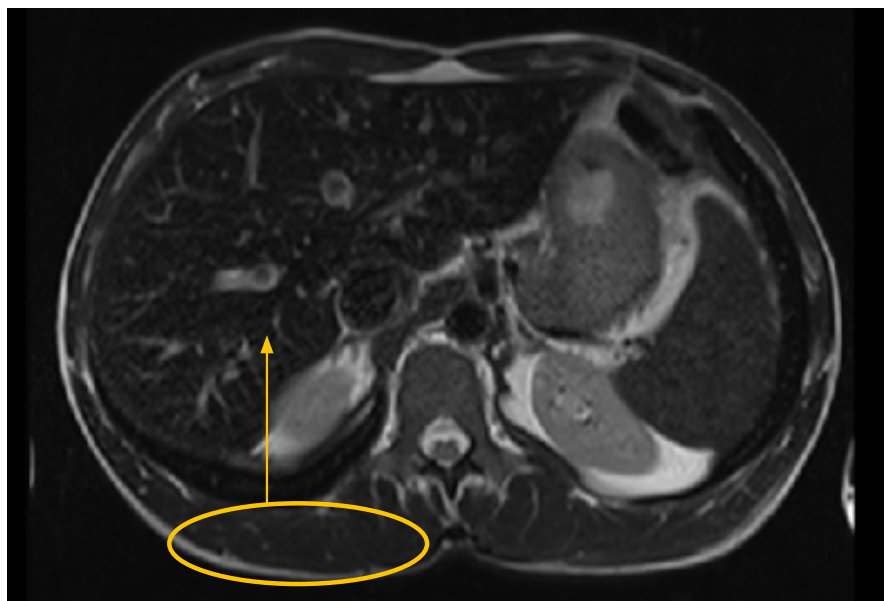


Figura 1 – Ressonância magnética nuclear hepática - sequência eco-gradiente/T2* com redução de sinal hepático por comparação às estruturas musculares para-espinais

meses de terapêutica, não apresentava alterações, hemoglobina 14.6g/dl, saturação de transferrina 11 %, ferritina 102.5 ng/ml, ferro sérico 38 ug/dl e capacidade total de fixação do ferro 349 ug/dl.

Discussão

Trata-se de um caso de hemocromatose secundária associada a administração parentérica de ferro em doses controladas e mutação H63D em heterozigotia. Este genótipo indica que o indivíduo é portador da mutação p.H63D, mas não confirma o diagnóstico de hemocromatose hereditária (diagnóstico feito na presença da mutação C282Y em homozigotia). A frequência alélica desta mutação difere entre populações, pode atingir até 20% e tem uma probabilidade de 50% de ser transmitida à descendência. Por si só não é suficiente para causar aumento dos níveis de ferro, apenas quando associada a outro fator de risco, como suplementação de ferro, diabetes ou consumo excessivo de bebidas alcoólicas.^{3,6} Chicharro et al encontraram uma elevada proporção de mutações no gene HFE (49,2%) em atletas de resistência.⁷ Neste mesmo estudo, a prevalência de heterozigotia do H63D foi significativamente superior ($p=0,01$) nos atletas de resistência que nos de controlo, 41,5% para 24,6%, respetivamente. Valores semelhantes foram observados por Deugnier et al que reportaram uma prevalência aumentada de mutação do H63D em ciclistas franceses quando comparado com controlos saudáveis.⁸ No entanto, ainda está por provar que estas mutações proporcionam uma espécie de vantagem metabólica a estes atletas. Outro dado observado por Chicharro et al foi que 61,1% dos atletas com elevada concentração de ferritina tinham mutação do gene HFE.⁷ Assim, e visto que são vários os atletas de resistência a tomar suplementos de ferro em quantidades potencialmente tóxicas¹⁰, e este aparenta ser um grupo com maior prevalência de mutações do gene HFE, podemos considerar importante uma avaliação regular das reservas de ferro de modo a prevenir uma sobrecarga de ferro iatrogénica.

Conclusão

Alertamos com este caso clínico para uma vigilância regular nos atletas suplementados com ferro e ainda para a importância de pesquisar a mutação do gene HFE quando estamos perante um atleta com os fatores de risco mencionados e hiperferritinémia ou saturação de transferrina > 45%. A associação destes fatores pode levar a sobrecarga de ferro com toxicidade orgânica importante, que se não for atempadamente diagnosticada e tratada, pode conduzir a falência de órgão com consequências drásticas.

Bibliografia

1. Uptodate 2017. Stanley L Schrier MD, Bruce R Bacon MD. *Approach to the patient with suspected iron overload*; [consultado 02 Agosto 2017]. Disponível em: www.uptodate.com.
2. B. Lorcerie, S. Audia, M. Samson, A. Millière, N. Falvo, V. Leguy-Seguin, et al. *Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie*. La Revue de Médecine Interne; 2015; 36(8):522-529.
3. Uptodate 2017. Stanley L Schrier MD, Bruce R Bacon MD. *Management of patients with hereditary hemochromatosis*; [consultado 02 Agosto 2017]. Disponível em: www.uptodate.com.
4. Ángel R., Cristina S., Enric C., Cristina D.H., Joan G., et al. *Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload*. Blood Transfusion; 2013; 11(1):128-139.
5. A. Vitor H., Ali T., Maria C. *How I treat transfusional iron overload*. Blood Journal 2012; 120:3657-3669.
6. Xu YY., Tang YH., Guo XP., Wang J., Yao P., *HFE genetic variability and risk of alcoholic liver disease: A meta-analysis*. PubMed 2016; 36(5):626-633.
7. J K Chicharro, J Hoyos, F Gómez-Gallego, J G Villa, F Bandrés, P Celaya, F Jiménez, J M Alonso, A Córdova, A Lucia. *Mutations in the hereditary haemochromatosis gene HFE in professional endurance athletes*. Br J Sports Med 2004; 38:418-421.
8. Deugnier Y, Loralé O, Carré F, Duvallet A, Zoulim F, Vinel J P, Paris J C, Blaison D, Moirand R, Turlin B, Gandon Y, David V, Mégret A and Guinot M. *Increased body iron stores in elite road cyclists*. Medicine & Science in Sports & Exercise 2002; 34(5):876-880.
9. Maughan, R., King D, Lea T, *Dietary supplements*. J Sports Sci, 2004; 22(1): p. 95-113.