

Porfiria cutânea tardia, hiperferritinemia e esteatose hepática: Relato de caso

Late cutaneous porphyria, hepatic steatosis and hyperferritinemia: A case report

Luiz Carlos Bertges¹, Geni Moreira de Oliveira Braga², Plínio dos Santos Ramos³, Klaus Ruback Bertges⁴, Erika Ruback Bertges⁵, Djalma Rabelo Ricardo⁶

RESUMO

Tem aumentado o número de pessoas assintomáticos do ponto de vista gastroenterológico que procuram atendimento médico devido às manifestações extra-hepáticas de doenças hepáticas. O rastreio, diagnóstico e tratamento são difíceis, pois inúmeras são as doenças hepáticas que levam a manifestações sistêmicas, incluindo cutâneas. Este artigo relata o caso de paciente atendida no ambulatório de dermatologia do Hospital Geral de Juiz de Fora com lesões bolhosas na face dorsal das mãos, diagnosticadas como porfiria cutânea tardia (PCT), provavelmente desencadeada por hepatopatia. A propedêutica complementar evidenciou alteração de transaminases, além de hiperferritinemia, que propiciou o diagnóstico de hemocromatose hereditária (HH) por sua relação com PCT. A flebotomia, associada à cloroquina, foi iniciada como tratamento empírico. O estudo anatomopatológico de biópsia hepática evidenciou infiltrado inflamatório misto e esteatose macro e microvesicular, sugerindo doença hepática gordurosa não alcoólica. Apesar de pouco comum, lesões de pele e hiperferritinemia podem ser o achado inicial de doença com comprometimento hepático. Quanto mais precoce o diagnóstico e início do tratamento, menor a chance de evolução para complicações de hepatopatia crônica como cirrose ou carcinoma hepatocelular. Este relato realça a necessidade de se discutir e, principalmente, documentar a importância da ferritina sérica no diagnóstico e possível prognóstico em portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica.

Palavras-chave: Porfiria Cutânea Tardia; Fígado Gorduroso; Hemocromatose.

¹ Doutor/UFMG (Professor).

² Especialista (Médica).

³ Professor (Professor).

⁴ Mestre (Professor).

⁵ Especialista (Professora).

⁶ Doutor (Professor).

Instituição:

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
MG - SUPREMA Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus de Juiz de Fora MG
Juiz de Fora, MG - Brasil.

* Autor Correspondente:

Luiz Carlos Bertges
E-mail: bertges01@gmail.com

Recebido em: 20/01/2016.

Aprovado em: 22/09/2016.

ABSTRACT

The number of asymptomatic patients from the gastroenterological viewpoint that look for medical support due to hepatic diseases with extra-liver manifestations have daily grown. Research, diagnosis and treatment are difficult as liver disease that lead to systemic manifestation are many, including cutaneous findings. The aim of this research is to report the case of a patient given assistance at dermatology ambulatory at Hospital Geral de Juiz de Fora who presented blisters at the back of her hands, which were afterwards diagnosed as porphyria cutanea tarda (PCT), probably due to liver disease. Alongside with diagnostic research, she underwent laboratory tests which showed transaminase alterations as well as hyperferritinemia, leading to hereditary hemochromatosis (HH) hypothesis due to its close relationship with PCT. Phlebotomy was assumed as first treatment, associated to chloroquine. Liver biopsy was requested and showed mixed inflammatory cell infiltrate and macro and microvesicular steatosis, suggesting non-alcoholic fat liver disease (NAFLD). Despite being rare, skin lesions and hyperferritinemia can be taken as the first symptoms of a liver damaging disease. The earlier the diagnosis and treatment, the smaller the chances of chronic hepatic diseases complications such as cirrhosis or hepatocellular carcinoma. This study confirms the need of discussing and, mainly, documenting the importance of serum ferritin on the diagnosis and possible prognosis in NAFLD patients.

Keywords: Porphyria cutanea tarda; Fatty Liver; Hemochromatosis.

INTRODUÇÃO

A porfíria cutânea tardia (PCT) foi descrita por Waldenström em 1937,¹ constitui-se na forma mais comum de porfíria, em todo o mundo. É mais comum ocorrer na terceira a quarta décadas de vida, em quem tem ascendência de mulheres com PCT. Está associada com a deficiência de uroporfirinogênio descarboxilase (UROD),^{2,3} que determina acúmulo de porfirinas descarboxiladas em diferentes órgãos, dentre eles a pele e o fígado,³⁻⁵ por isso, a correlação entre PCT e hemocromatose hereditária (HH). Na PCT, a dosagem de ferro sérico e ferritina está normal ou ligeiramente elevada, confirmando a importância do ferro na sua patogênese.⁶

A PCT é classificada em três subtipos: 1. Tipo I ou esporádica, é a forma mais comum; 2. Tipo II, familiar ou autossômica dominante; e, 3. Tipo III, forma extremamente rara.⁴ Além dessas, existe a porfíria hematoeritropoiética e a pseudoporfia.^{2,7}

A PCT caracteriza-se, clinicamente, pelo desencadeamento de bolhas, vesículas, crosta e hiperpigmentação da pele, principalmente em áreas expostas ao sol, como face e membros superiores. Pode cursar também com hipertricose e alopecia.^{2,4}

O seu diagnóstico é confirmado pela presença urinária de uroporfirina e heptacarboxilporfirina e a presença nas fezes de isocoproporfirina^{7,8} e carboxylporfirinas.⁵

O tratamento da PCT inicia-se com redução na ingestão diária de carne e outros alimentos que contenham ferro e na exposição a raios solares. A flebotomia é considerada o tratamento de escolha, com retiradas semanais de 400 a 450 mL de sangue ou, de acordo com a necessidade de cada paciente, até atingir valor de ferritina inferior a 25ng/mL.⁸⁻¹⁰ A cloroquina, em baixas doses, é utilizada isoladamente em casos graves ou quando há contra-indicação da flebotomia. Constituem alternativas terapêuticas a administração de quelantes do ferro, como a deferoxamina e o deferasirox, nas situações em que a flebotomia e a cloroquina são contra-indicadas.^{11,12}

A hemocromatose hereditária (HH) é doença autossômica recessiva causada pelo excesso na absorção intestinal de ferro e pode causar múltiplos danos ao organismo, como cirrose hepática, cardiomegalia, artrite, hipogonadismo e hiperpigmentação da pele. A maioria dos pacientes portadores de HH possui mutação no gene HFE, podendo ser homo ou heterozigoto para o C282Y ou H63D.

Outras mutações consideradas não HFE, também estão associadas ao metabolismo do ferro e ao desenvolvimento de HH, como as que ocorrem no gene da hemojuvelina (HJV), da hepcidina (HAMP), do receptor de transferrina 2 (TFR 2) e da ferroportina (SLC40A1).¹³⁻¹⁵ Em 80 % dos casos, a mutação está no C282Y, sendo o heterozigoto predominante. A HH é dividida em cinco subtipos de acordo com suas características clínicas, bioquímicas e genéticas.

A apresentação clínica da HH clássica, que ocorre usualmente em indivíduos de meia idade, pode ser desde simples alteração bioquímica a um comprometimento tecidual importante até uma grave doença.¹⁶ Essa grande variação ocorre porque a mutação no gene HFE apenas predispõe à doença, o que realmente define seu desenvolvimento são os fatores ambientais aos quais o indivíduo será exposto. As manifestações clínicas mais comuns são fadiga, hepatomegalia, artralgia, cirrose de causa indeterminada, hiperpigmentação da pele, *diabetes mellitus* (e outras manifestações endócrinas) e doenças cardíacas, normalmente em indivíduos do sexo masculino.

O diagnóstico inicia-se pela presença de sinais e sintomas sugestivos de hemocromatose, bem como aumento nos níveis de ferritina e saturação de transferrina sem outra possível causa. A biópsia hepática e a pesquisa de mutações relacionadas ao HFE estabelecem o diagnóstico.¹⁷⁻¹⁹

Assim como na PCT, o tratamento da HH é baseado na flebotomia. A retirada semanal ou quinzenal, de acordo com as necessidades do paciente, de aproximadamente 500 mL de sangue, permite a mobilização de 200 a 250 mg de ferro.^{20,21} A manutenção é feita pelo controle sérico dos níveis de ferritina, saturação de transferrina e do grau de anemia induzida pela flebotomia.^{22,23} Naqueles em que a flebotomia é contraindicada, o deferioxamine, um quelante do ferro disponível via parenteral, é o mais indicado através da infusão subcutânea de 2g diária.²⁴

A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), definida como depósito excessivo de gordura no fígado, é hoje a principal causa de doença hepática crônica, superando cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC). Assim como a doença hepática alcoólica, a NAFLD inclui um amplo espectro de desordens que vão desde uma simples esteatose até a esteatohepatite não alcoólica (NASH) e carcinoma.^{25,26} Provavelmente, será ela a principal causa de óbito por doença hepática, de transplante hepático e de CHC nos próximos 10 a 20 anos.^{26,27} A prevalência aumenta de 57,5% para 74 % em obesos.²⁸ Em crianças, é de 2,6% e em crianças obesas de 22,5% a 52,8%.^{29,30} A NAFLD tem sido considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica e síndrome de resistência insulínica.³¹⁻³³

O diagnóstico de NASH é estabelecido pela presença de alterações características como esteatose, inflamação, balonização hepatocelular na biópsia hepática em indivíduos sem consumo significativo de álcool.³⁴ A importância do diagnóstico está na estratificação dos indivíduos considerados como alto risco para desenvolvimento de uma doença hepática progressiva, ou até mesmo o óbito por doença hepática crônica. Porém, mesmo após o diagnóstico, é impossível prever quais pacientes progredirão para cirrose e quais para CHC. Obesidade central é sabidamente um fator de risco, já a hiperglicemia, idade e diabetes estão associadas à fibrose avançada.²⁵

Novos métodos não invasivos estão sendo utilizados na distinção entre uma simples esteatose e a fibrose hepática severa, entre eles, a alfa 2 macroglobulina, a apolipoproteína A-I, a bilirrubina e a gama glutamil transpeptidase.²⁶ Mediadores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), obtiveram resultados promissores em estudos, porém recentes e com poucas garantias de sucesso.³⁵ Apesar de a biópsia hepática ser o padrão ouro para o diagnóstico, seria impossível biopsiar todos os indivíduos com critérios de risco para doença gordurosa hepática, e os algoritmos preditores

de esteatohepatite e fibrose hepática ainda são inespecíficos e necessitam de validação.³⁶

Ainda não há uma terapia para o tratamento de NASH. Controle da obesidade, hiperglicemia, e do diabetes, se presentes, é recomendado.^{37,38} Os probióticos, a metformina e o ácido ursodeoxicólico foram reportados como possíveis drogas para o tratamento. Porém, os resultados obtidos foram muito heterogêneos e meta-análises adicionais seriam necessárias para validação das drogas.

O objetivo desse relato é apresentar o caso de um paciente que apresentou PCT como manifestação inicial de NAFLD e a importância da hiperferritinemia no diagnóstico.

RELATO DO CASO

RMN, 28 anos, feminina, funcionária pública, solteira, procurou atendimento médico em 30/04/13 no Hospital Geral de Juiz de Fora, queixando-se de lesões bolhosas, com centro eroso, dolorosas, medindo aproximadamente 1 cm de diâmetro, localizadas no dorso das mãos (Figura 1). Referia aparecimento súbito do quadro. O exame físico demonstrou aparelho cardiovascular e respiratório sem alterações. Abdômen livre, indolor à palpação, sem massas ou visceromegalias palpáveis. Restante sem alterações.



Figura 1: Lesões bolhosas de centro eroso, de aproximadamente 1 cm, localizadas no dorso da mão.

Foram realizadas biópsias das lesões e prescrito prednisolona 40 mg via oral por 7 dias e associação de betametasona e gentamicina tópico. Em 14/05/13, ela retorna com laudo de biópsia no qual constava dermatose bolhosa subepidérmica com infiltrado inflamatório escamoso. Em nota: aspecto morfológico sugestivo de porfíria, pseudoporfíria e epidermólise bolhosa adquirida.

Em 23/05/13, a paciente relata uso de anticoncepcional há anos (imediatamente suspenso) e urina turva. Resultado de exames hematológicos em 17/05/13: VHS negativo; PCR negativo; FR negativo; WR negativo; ureia 38; creatinina; anti HIV 1 e 2 não reagentes; sorologias negativas para

hepatites B e C; VDRL não reator; toxoplasmose não reator. É solicitada pesquisa de porfirina na urina de 24 horas e novos exames hematológicos.

Em 11/06/13, novos exames confirmam elevação de transaminases. Exame de urina (EAS): sem alterações. Paciente evolui com hipertricose facial, novas lesões bolhosas em mão direita e lesões cicatriciais em dorso de mão esquerda e direita. Pensando-se em PCT, é iniciada cloroquina 125 mg duas vezes na semana. Em 27/06/13, paciente mantém lesões bolhosas nas mãos e aparecem bolhas novas. Relata clareamento da urina após início de cloroquina. Queixa-se de náuseas e mal-estar. São solicitados novos exames laboratoriais e ressonância magnética de abdômen superior (RNM).

Em 04/07/13, apresenta TAP 89%; RNI 1,07; TTP 31,7; proteína total 7,6; albumina 3,9; globulina 3,7; bilirrubina direta 0,3 mg/dl; bilirrubina indireta 0,5; vitamina D 47,5; alfa feto proteína 3,57; FAN negativo; célula LE negativo, restante conforme. Houve regressão de bolhas nas mãos e o aparecimento de lesão crostosa na ponta do nariz. Aventando a possibilidade de hemocromatose hereditária, é iniciada flebotomia de 500ml semanal e coleta de nova amostra de sangue para avaliação após primeira flebotomia.

Em 08/07/13, é solicitada pesquisa de mutação nos genes C282Y e H63D. O primeiro exame após flebotomia é analisado: proteína total 7,1; albumina 3,8; globulina 3,3; bilirrubina direta 0,5; bilirrubina indireta 0,6. Paciente em bom estado geral. Lesões na mão, antebraço e face em cicatrização. Mantém hipertricose em face (Figura 2). Solicitada nova flebotomia em 11/07/13.



Figura 2: Hipertricose em face e lesões na mão.

Em 15/07/13, obtém-se o resultado da RNM: queda do sinal do parênquima hepático na ponderação T1 fora de fase em comparação com a mesma ponderação em fase, caracterizando deposição aumentada de gordura, observando-se áreas de parênquima poupado em meio ao fígado esteatótico junto à vesícula biliar e, destacadamente no aspecto posterior dos segmentos laterais do lobo esquerdo, anteriormente à fissura do ligamento redondo.

As alterações relacionadas à esteatose sobrepõem-se a alterações de sinal eventualmente presentes em caso de sobreposição de ferro. A dosagem estimada de ferro no parênquima hepático segundo protocolo específico é de 40 mMol/g (valor normal < 35). Conclusão: esteatose moderada a importante e sobrecarga de ferro em grau leve. Foi iniciado Orlistat 1 comprimido/dia.

Em 17/07/13, após segunda flebotomia, paciente relata astenia e náuseas. Exame hematológicos: proteína total: 6,6; albumina 3,5; globulina 3,1; bilirrubina direta 0,5; bilirrubina indireta 0,5. Resultado de marcadores para hemocromatose: C282Y negativo; H63D heterozigoto; S65C negativo. Resultado de porfirina na urina: coproporfirina 164,16 (n<120), uroporfirina 16053,2 (n<33), pentacarboxiporfirina 66,24 (n< 5), hexacarboxiporfirina 0,24 (n<7), heptacarboxiporfirina 25,92 (n<10).

Em 14/08/13, paciente retorna sem queixas. Relata pequena lesão crostosa em lábio inferior; com evolução de aproximadamente uma semana, não mais visível. Nega novas lesões nas mãos ou em braços. Lesões antigas nos membros em cicatrização (Figura 3). Resultado de exames: ureia 19; creatinina 0,6, CPK 46; capacidade total de ligação do ferro 270. Solicitada biópsia hepática para diagnóstico diferencial entre hemocromatose e esteatohepatite. USG transvaginal (05/08/13): observam-se em ambos os ovários, principalmente à esquerda, várias imagens foliculares medindo cerca de 0,5 cm cada. Observa-se também em ovário esquerdo imagem folicular maior medindo 2,0x1,6 cm. Restante do exame sem alterações.



Figura 3: Lesões bolhosas e em fase de cicatrização na mão direita.

Em 05/09/13, paciente evolui sem queixas ou novas lesões, com cicatrização de lesões antigas (Figura 4). Resultado de exames: proteína total 7,9; albumina 4,5;

globulina 3,4; BD 0,1; BI 0,2; insulina 26,2; ureia 27; creatinina 0,9; HDL 44; LDL 112; triglicérides 84; RNI 1,05; TTP 35,1; glicose 89. Laudo da biópsia hepática realizada em 20/08/13: Presença de infiltrado inflamatório misto (linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos) em todos os espaços porta, com alteração da placa periportal focal em 11 e difusa em 06 espaços porta. Observam-se vários focos necroinflamatórios por lóbulos. Esteatose macro e microvesicular grau 3 (em mais de 66% da amostra). Colestase hepatocelular e intra canalicular moderada.



Figura 4: Lesões cicatrizadas nas mãos.

Histoquímica para depósito de hemossiderina e fibras colágenas em andamento e será liberada em laudo complementar. Paciente segue em acompanhamento. Solicitada nova prova de função hepática e cinética do ferro. Aguarda histoquímica para avaliação de depósito de hemossiderina, para definição diagnóstica e terapêutica.

DISCUSSÃO

Elevações nas transaminases hepáticas são comumente encontradas em pacientes no atendimento primário. Nesses casos, as evidências que guiam para o diagnóstico, muitas vezes são limitadas. Se a história e o exame físico não sugerirem a causa, exames complementares devem ser solicitados baseados na prevalência das doenças hepáticas que cursam com alteração enzimática.

O *National Health and Nutrition Examination Survey* encontrou aumento de enzimas hepáticas em mais de 8,7 % da população mundial. Por isso, existem inúmeras diretrizes publicadas para definir o melhor algoritmo diagnóstico; todos baseados em estudos prospectivos. Entender o mecanismo básico de cada patologia, como ela levou a alteração enzimática e sua epidemiologia, pode facilitar o diagnóstico.

Normalmente, a elevação nas transaminases não ultrapassa de cinco vezes o valor de referência. A TGP é mais específica para o fígado quando comparada à TGO, que também pode estar elevada na presença de injúria na musculatura esquelética ou no comprometimento eritrocitário.

No caso apresentado, a paciente iniciou o quadro com manifestação dermatológica. Após biópsia de pele, aventouse a possibilidade de PCT, confirmada posteriormente pela

dosagem urinária de porfirina. Por sua íntima associação com hemocromatose hereditária, provas de função hepática e cinética do ferro foram solicitadas após serem descartadas afecções extremamente prevalentes, como hepatite B e C.

Como se esperava, todos os marcadores de função e inflamação hepática encontravam-se alterados. Em função da hiperferritinemia e da elevação na saturação de transferrina, foi iniciada flebotomia de forma empírica até confirmação do diagnóstico pela pesquisa de mutação no gene HFE.

Inesperadamente, a mutação não se confirmou; a paciente era apenas heterozigótica para o H63D, o que não justificaria sua sintomatologia ou as alterações laboratoriais encontradas, já que a mutação característica e mais prevalente de HH são as C282Y e S65C. Ela manteve o acompanhamento, foram realizadas mais duas flebotomias que levaram à melhora significativa dos marcadores laboratoriais. Foi solicitada ressonância magnética, que evidenciou esteatose hepática moderada e leve acúmulo de ferro. Após orientação da endocrinologia, Orlistat foi a droga de escolha para redução ponderal focando-se principalmente na diminuição da gordura abdominal.

Para definição do diagnóstico, a biópsia hepática é o exame padrão ouro. Neste caso, tal exame confirmou o que havia sido encontrado na ressonância magnética. A paciente apresentava esteatose macro e microvesicular grau 3 (em mais de 66% da amostra), com presença de infiltrado inflamatório misto em todos os espaços porta, além de vários focos necroinflamatórios por nódulos.

Com o avanço nos estudos e na compreensão a nível molecular, do metabolismo do ferro em portadores de hemocromatose hereditária, evidências sugerem uma provável ligação entre metabolismo do ferro e doença hepática gordurosa não alcoólica. São inúmeros os danos causados pelo depósito excessivo de ferro nos hepatócitos, contudo, a correlação deste com a NAFLD ocorre mesmo com níveis minimamente elevados de tal metal. Além disso, processos inflamatórios, citocinas, estresse do retículo endoplasmático e o componente genético contribuem para a compartimentação de ferro em macrófagos pela ferritina em indivíduos com NAFLD, mesmo sem hemossiderose confirmada por histologia.^{39,40}

Os níveis de ferritina sérica estão normalmente elevados em portadores de NAFLD, em função da inflamação sistêmica, do aumento dos estoques de ferro ou de ambos. A expressão da ferritina é induzida por desordens associadas ao excesso de ferro, primárias ou secundárias, as quais levam ao aumento dos níveis de ferritina circulante e hepática.⁴¹ Porém, ela também pode sofrer alterações em sua concentração na presença de processo inflamatório sistêmico.^{42,43}

A hiperferritinemia foi observada previamente em obesidade relacionada a condições inflamatórias crônicas, como diabetes e síndrome metabólica, e pode estar presente na população usuária de álcool, assim como nos portadores de doença hepática crônica, como hepatite C e cirrose alcoólica.⁴⁴⁻⁴⁷ Nessas condições, o aumento da ferritina sérica pode estar acompanhado ou não do depósito excessivo de ferro hepático.^{48,49}

Um grande número de estudos *in vivo* e *in vitro* em hepatócitos e tecidos hepáticos demonstrou que o estímulo inflamatório, particularmente por citocinas inflamatórias, como o TNF alfa e o estresse oxidativo, levam ao “*up regulation*” da ferritina; esse efeito é ativado principalmente a partir da adição de ferro. Por isso, é plausível que os níveis de ferritina reflitam o aumento da gravidade da NAFLD.⁵⁰

Evidências sugerem que a hiperferritinemia está intimamente ligada à síndrome de resistência insulínica e ao acúmulo de ferro e gordura no fígado; esses fatores definem a gravidade do dano hepático nos portadores de NAFLD. A redução no ferro sérico diminuiria a resistência insulínica e normalizaria as enzimas hepáticas. Kowdley *et al.*⁵¹ investigaram o nível sérico de ferritina e achados histológicos, incluindo deposição de ferro, em 628 pacientes com NAFLD.

O estudo revelou que níveis elevados de ferritina (>1,5x UNL) estavam associados à fibrose hepática avançada e ao acúmulo importante de ferro no organismo, principalmente no sistema reticuloendotelial hepático e nos hepatócitos. Inesperadamente, mesmo nos indivíduos com nível de ferro dentro da normalidade, a ferritina elevada justificou o estágio avançado da doença, o que sugere sua correlação com um processo inflamatório sistêmico independente dos índices do ferro.⁵¹ Esse estudo comprovou que a ferritina é isoladamente um fator preditor de gravidade de dano hepático em portadores de NAFLD e é extremamente útil para identificar, nesses pacientes, o risco de esteatohepatite não alcoólica e cirrose.⁵¹

Graças a protocolos de imagem, principalmente da ressonância magnética, recentemente foi confirmada a íntima relação entre depósitos de ferro hepático, esteatose e doenças do metabolismo. Haap *et al.*⁵² reportaram que, em indivíduos sadios não diabéticos, a ferritina sérica está associada a estoques hepáticos de ferro e que esses estão independentemente associados a uma maior sensibilidade à insulina e ao acúmulo de gordura.

Evidências histológicas de acúmulo hepático de ferro foram também associadas ao aumento no risco de fibrose em estudos multicêntricos em pacientes com NAFLD na Europa e com NASH no *Clinical Research Network* (NASH-CRN) nos Estados Unidos.^{40,53} Além disso, o excesso de ferro foi associado à CHC em pacientes italianos com NASH.⁵⁴

Estudos recentes em modelos animais também foram consistentes em afirmar a existência de um sinergismo entre esteatose hepática e ferro na patogênese do dano hepático que seria induzido pela morte celular dependente de ferro (ferroptose). Relatos sugerem que a redução do ferro sérico através da flebotomia pode ser benéfica para aqueles pacientes com pequena alteração associada à NAFLD.

Finalmente, em um estudo observacional em 198 pacientes com NAFLD portadores ou não de diabetes, a redução do ferro associou-se não só à alta probabilidade de normalização da resistência insulínica, como também à regularização das enzimas hepáticas, durante seguimento quando comparada à mudança isolada do estilo de vida.⁵⁵

Portanto, esta possível associação entre hiperferritinemia e fibrose hepática severa/NASH tem duas implicações importantes. A primeira se refere ao fato de que, independentemente da causa (excesso de ferro, inflamação ou estresse celular), em pacientes com NAFLD, a hiperferritinemia está fortemente associada a dano hepático, uma vez que a dosagem da ferritina tem sido utilizada como exame de rotina para avaliação clínica do paciente. É provável que o próximo passo seja a utilização dela como score prognóstico não invasivo de dano hepático nos portadores de NAFLD.^{36,51,56,57}

E a segunda, mas não menos importante, é a de que novas evidências sobre a correlação entre síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, depósito excessivo

de ferro e hiperferritinemia estão cada vez mais frequentes. É esperado o momento em que estudos comprovarão o efeito protetor da queda nas concentrações de ferro sobre complicações cardíacas, hepáticas e metabólicas secundárias a NAFLD.³⁹

CONCLUSÃO

Apesar da suspeita inicial de hemocromatose, este caso acabou se confirmando como um típico quadro de NASH, porém com uma manifestação inicial atípica. Através dele, foi possível demonstrar a importância da hiperferritinemia como um possível marcador de dano hepático em portadores de NAFLD e as manifestações cutâneas relacionadas a essa alteração.

REFERÊNCIAS

1. Waldenström J. Studien über Porphyrie. *Acta Med Scand.* 1937;92(Suppl):1-254.
2. Bickers DR, Frank J. The Porphyrias. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller A, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw Hill; 2007. p. 1228-56.
3. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet.* 2010;375(9718):924-37.
4. Lambrecht RW, Thapar M, Bonkovsky HL. Genetic aspects of porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis.* 2007;27(1):99-108.
5. Desnick RJ, Astrin KH. The porphyrias. In: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, eds. *Harrison's: Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 2434-44.
6. Kushner JP, Steinmuller DB, Lee GR. The role of iron in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. II. Inhibition of uroporphyrinogen decarboxylase. *J Clin Invest.* 1975;56(3):661-7.
7. Elder GH. The cutaneous porphyrias. *Semin Dermatol.* 1990;9(1):63-9.
8. Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(12):5079-84.
9. Di Padova C, Marchesi L, Cainelli T, Gori G, Podenzani SA, Rovagnati P, *et al.* Effects of phlebotomy on urinary porphyrin pattern and liver histology in patients with porphyria cutanea tarda. *Am J Med Sci.* 1983;285(1):2-12.
10. Rocchi E, Gibertini P, Cassanelli M, Pietrangelo A, Borghi A, Ventura E. Serum ferritin in the assessment of liver iron overload and iron removal therapy in porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med.* 1986;107(1):36-42.
11. Dienhart PWM, Sterling RK. Management of hepatitis C virus in patients with porphyria cutanea tarda. *Curr Hepat Rep.* 2005;4(3):104-11.
12. Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyria. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:444-55.
13. Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2006;52(6):950-68.

14. Lok CY, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Chinthamittr Y, Srichairatanakool S, Limwongse C, *et al.* Iron overload in the Asian community. *Blood*. 2009;114(1):20-5.
15. Santos PC, Caçado RD, Pereira AC, Schettert IT, Soares RA, Pagliusi RA, *et al.* Hereditary hemochromatosis: mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(4):302-7.
16. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2383-97.
17. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, *et al.* Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998;115(4):929-36.
18. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology*. 2002;36(3):673-8.
19. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, *et al.* Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med*. 2003;138(8):627-33.
20. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, *et al.* Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med*. 1998;129(11):932-9.
21. Tung BY, Kowdley KV. Clinical management of iron overload. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27(3):637-54.
22. Byrnes V, Barrett S, Ryan E, Kelleher T, O'Keane C, Coughlan B, *et al.* Increased duodenal DMT-1 expression and unchanged HFE mRNA levels in HFE-associated hereditary hemochromatosis and iron deficiency. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29(3):251-60.
23. Stuart KA, Anderson GJ, Frazer DM, Powell LW, McCullen M, Fletcher LM, *et al.* Duodenal expression of iron transport molecules in untreated haemochromatosis subjects. *Gut*. 2003;52(7):953-9.
24. Nielsen P, Fischer R, Buggisch P, Janka-Schaub G. Effective treatment of hereditary haemochromatosis with desferrioxamine in selected cases. *Br J Haematol*. 2003;123(5):952-3.
25. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99-112.
26. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):560-78.
27. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, *et al.* Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 1):138-43.
28. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-31.
29. Gaudio E, Nobili V, Franchitto A, Onori P, Carpino G. Nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Intern Emerg Med*. 2012;Suppl 3:S297-305.
30. Alisi A, Locatelli M, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):397-402.
31. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844-50.
32. Bieghs V, Rensen PC, Hofker MH, Shiri-Sverdlov R. NASH and atherosclerosis are two aspects of a shared disease: central role for macrophages. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):287-93.
33. Sookoian S, Gianotti TF, Rosselli MS, Burgueño AL, Castaño GO, Pirola CJ. Liver transcriptional profile of atherosclerosis-related genes in human nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):378-85.
34. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20.
35. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhouiri N, Yerian LM, Berk MP, Lopez R, *et al.* An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol*. 2011;54(6):1224-9.
36. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617-49.
37. Heidari K, Sajjadi SA, Hadian R, Hadi S, Hosseinkhani R, Amini S, *et al.* Establishment of Health Clinics as Mass Screening and Referral Systems for Chronic Non-communicable Diseases in Primary Health Care. *Int J Prev Med*. 2012;3(3):173-80.
38. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, *et al.*; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468-81.
39. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011;55(4):920-32.
40. Valenti L, Dongiovanni P, Piperno A, Fracanzani AL, Maggioni M, Rametta R, *et al.* Alpha 1-antitrypsin mutations in NAFLD: high prevalence and association with altered iron metabolism but not with liver damage. *Hepatology*. 2006;44(4):857-64.
41. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(7):589-99.
42. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):141-9.
43. Konijn AM. Iron metabolism in inflammation. *Baillieres Clin Haematol*. 1994;7(4):829-49.
44. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care*. 1999;22(12):1978-83.
45. Tsimihodimos V, Gazi I, Kalaitzidis R, Elisaf M, Siamopoulos KC. Increased serum ferritin concentrations and liver enzyme activities in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006;4(3):196-203.
46. Bell H, Skiningsrud A, Raknerud N, Try K. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med*. 1994;236(3):315-22.

47. Valenti L, Pulixi EA, Arosio P, Cremonesi L, Biasiotto G, Dongiovanni P, *et al.* Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. *Haematologica*. 2007;92(8):1037-42.
48. Chapman RW, Morgan MY, Laulich M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci*. 1982;27(10):909-16.
49. Ferrara F, Ventura P, Vegetti A, Guido M, Abbati G, Corradini E, *et al.* Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):605-16.
50. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002;99(10):3505-16.
51. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, *et al.* Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77-85.
52. Haap M, Machann J, von Friedeburg C, Schick F, Stefan N, Schwenzer NF, *et al.* Insulin sensitivity and liver fat: role of iron load. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E958-61.
53. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, *et al.*; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(2):448-57.
54. Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol*. 2009;50(2):351-7.
55. Valenti L, Moscaticello S, Vanni E, Fracanzani AL, Bugianesi E, Fargion S, *et al.* Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling-a propensity score-adjusted observational study. *QJM*. 2011;104(2):141-9.
56. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, *et al.* Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123(1):134-40.
57. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, *et al.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):112-7.