



# Cirroses menos frequentes: a cirrose biliar primária e a cirrose da hemocromatose idiopática

PEDRO P. HENRIQUES (1), ANTÓNIO DONATO (2) e ARMANDO PORTO (3)

HOSPITAL DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## RESUMO

A cirrose biliar primária é uma doença hepática crónica quase exclusiva do sexo feminino, de início insidioso e com características de síndrome colestática; o diagnóstico baseia-se na história clínica, nas provas laboratoriais de colestase, na presença no soro de anticorpos anti-mitochondriais e no aspecto histológico da biópsia hepática.

A hemocromatose idiopática é uma doença hereditária rara, que se caracteriza pela sobrecarga anormal de ferro no organismo, particularmente no fígado; o seu diagnóstico precoce e, conseqüentemente, o tratamento com sangrias representa o aspecto mais importante da sua abordagem clínica, antes que se desenvolva toda a sintomatologia.

## SUMMARY

*Primary biliary cirrhosis is a condition of progressive destruction of intrahepatic bile ducts where immunological mechanisms have been invoked in the initiation of the bile duct injury. Ninety per cent of the cases are female, usually between the ages of 40 and 60. The disease starts insidiously, most frequently as pruritus without jaundice. Mitochondrial antibodies are present in the serum of over 96 % of patients.*

*Hemochromatosis is an iron-storage disease, characterized pathologically by excessive deposition of iron in parenchymal tissues and clinically by hepatomegaly, skin pigmentation, diabetes, arthropathy, cardiac disease and hypogonadism.*

## A — CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

A cirrose biliar primária (C.B.P.) é uma doença pouco frequente, considerada de origem auto-imune e que se caracteriza pela destruição progressiva dos canais biliares intra-hepáticos, evoluindo sempre para a cirrose, embora só tardiamente. Daí que certos AA. tenham proposto outra sinonímia, como colangite crónica destrutiva não supurativa ou colangiólite com pericolangiolite.

A distribuição mundial da doença é bastante heterogénea, sendo a incidência anual de casos nos países ocidentais da ordem de 1,5 % de todas as cirroses.

Surge de preferência em mulheres de meia idade, entre os 35 e os 60 anos; a proporção é de 9 mulheres para 1 homem.

Por vezes a doença atinge vários membros da mesma família. Por outro lado, têm sido referenciadas na história familiar destas doentes outras afecções auto-ímmunes, como artrite reumatóide,

(1) Interno da Especialidade de Medicina Interna do H.U.C.

(2) Chefe de Clínica de Gastrenterologia do H.U.C.

(3) Prof. Cat. de Clínica Médica na Faculdade de Medicina de Coimbra e Director do Serviço de Medicina 3 do H.U.C.

síndrome de Sjögren, acidose tubular renal, tireoide e doença celíaca. Estão descritos casos em que a C.B.P está associada à esclerodermia e estes associam-se, por vezes, a outras situações, assim se constituindo a síndrome CRST, que é a coexistência de uma calcinose cutânea, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia e telangiectasias.

A C.B.P. é de etiologia desconhecida. Não há qualquer associação particular com antígenos de histocompatibilidade. Numerosos pontos são a favor de uma origem imunológica. S. Sherlock fala na hipótese dos imunocomplexos, em que um antígeno absorvido da biliar é unido com um anticorpo produzido nas células plasmáticas do espaço livre, iria originar a formação de grandes imunocomplexos, que fixariam o complemento na parede do canal biliar ou nas suas proximidades e daí resultariam as lesões destrutivas granulomatosas dos canaliculos e, mais tarde, a sua substituição por tecido colagénio.

A mesma Autora considera a Cirrose Biliar Primária como uma síndrome glandular seca, com agressão do epitélio dos ductulos das glândulas salivares e lacrimais, fígado e pâncreas.

A doença tem habitualmente um início insidioso e lentamente progressivo, podendo descobrir-se numa fase assintomática. Muitas vezes esta situação arrasta-se durante anos. A forma mais frequente de apresentação é o prurido, embora em alguns casos seja a icterícia o primeiro sinal. O prurido como sintoma inicial surge em cerca de 60 % dos casos. É generalizado, intenso, com recrudescência nocturna e deve-se à presença de ácidos biliares na pele. Um facto importante é a ausência de lesões dermatológicas que o justifiquem, a não ser as lesões de arranhadura próprias do coçar. A icterícia surge habitualmente depois do prurido, quase sempre 2 a 4 anos mais tarde, embora estejam descritos casos em que esse intervalo foi de 10 anos. A icterícia é do tipo conjugado, com urina escura e fezes descoradas.

Pode acontecer que a icterícia e o prurido se manifestem simultaneamente, mas isto numa pequena percentagem de casos. Muitas vezes os primeiros sintomas podem surgir aquando de uma gravidez e tal situação pode confundir-se com a colestase da gravidez, que é benigna e surge no último trimestre.

O facto clínico mais importante consiste na melanodermia, que respeita habitualmente o dorso e é secundária às lesões produzidas pelo doente ao coçar-se. Quando numa fase avançada da doença, observam-se xantelasma palpebrais e xantomias. Aqueles não têm relação com os níveis séricos de colesterol, ao contrário destes. Os xantomias aparecem sobretudo nas zonas de pressão (palmas

das mãos e plantas dos pés). Quando se instala (tardiamente) a insuficiência hepatocelular, têm tendência a diminuir.

Por vezes há hirsutismo, tanto na face, como nos braços e pernas.

O fígado está quase sempre aumentado de volume, é de consistência firme e dura, com bordo inferior cortante e de superfície regular. Em cerca de 60 % dos doentes encontra-se esplenomegalia e em 50 % observam-se varizes esofágicas, que testemunham a hipertensão portal existente. Esta pode surgir em qualquer momento no decurso da doença e ser mesmo a sua primeira manifestação. A ascite e a encefalopatia hepática não são habituais e só aparecem na fase final da doença.

A má absorção do cálcio, devido à esteatorreia, e a deficiência de absorção de vitamina D, explicam as alterações ósseas, quer do tipo osteomalácia, quer do tipo osteoporose, que são as responsáveis pelas dores ósseas e fracturas espontâneas de que estes doentes vêm a queixar-se com frequência.

Mas, a CBP pode ser assintomática e o diagnóstico só evocado quando se descobrem anomalias biológicas, com alterações bioquímicas compatíveis com o diagnóstico. O mais característico é um padrão bioquímico de colestase crónica. A bilirrubinémia é de predomínio conjugado, leva tempo a elevar-se e só tardiamente atinge valores altos. O sinal maior é a elevação das fosfatases alcalinas, geralmente com valores superiores a 3 ou 4 vezes o limite do normal, inclusivamente nos doentes assintomáticos; no período pré-terminal habitualmente há uma descida desses valores altos; se as fosfatases alcalinas não estiverem elevadas este facto será um forte argumento contra o diagnóstico de CBP.

Os fosfolípidos e o colesterol total estão igualmente elevados. O mesmo acontece com a 5-nucleotidase e a  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase.

Isto associado a uma prova de Bromosulfaleína alterada, confirmará, num doente anictérico, a origem hepatobiliar da elevação das fosfatases alcalinas.

As transaminases estão igualmente elevadas, mas não atingem os valores observados nas hepatites agudas. O proteinograma electroforético evidencia um aumento das  $\alpha_2$ -globulinas, mas a albumina está dentro dos valores normais.

No que concerne às alterações imunológicas encontradas nestes doentes, tanto respeitam à imunidade humoral como à celular. As imunoglobulinas estão elevadas, mormente a IgM que se encontra alta em cerca de 80 % dos casos. É característica a presença de anticorpos não organo-específicos. Em cerca de 90 % dos casos encon-

trâm-se no soro anticorpos antimitocondriais que quando têm um título elevado, superior a 1/500, devem ser considerados de grande valor diagnóstico. Estes anticorpos estão ausentes no soro dos doentes com colestase associada a doença inflamatória do intestino, ou hepatite viral, ou na população normal. Podem, no entanto, encontrar-se em outras situações patológicas, nomeadamente na obstrução biliar extra-hepática, na hepatite crónica activa, na cirrose criptogenética e noutras doenças de natureza auto-imune, mas nunca atingindo um título tão alto como na CBP. Outros anticorpos podem ser detectados: anticorpos antimúsculo liso em 45 % dos doentes, anticorpos antinucleares em 20 % dos casos.

A imunidade celular está habitualmente deprimida. Os exames de que actualmente dispomos para o seu estudo — testes cutâneos com tuberculina e com fitohemaglutinina — mostram haver uma alteração das funções dos linfócitos T.

No estudo destes doentes deve recorrer-se a outros exames complementares. A biópsia hepática deve ser sistemática, mas deve ter-se presente que só no início da doença é que as lesões são características, com os canais e os septos interlobulares a apresentarem epitélio irregular, com necrose, fenómenos de regeneração e invasão por células mononucleares, mas a lesão mais característica consiste na necrose com rotura da membrana basal dos canais biliares. Se as lesões histológicas forem características ou compatíveis com o diagnóstico de C.B.P. e se no soro existirem anticorpos antimitocondriais em título elevado, então é muito verosímil a presença da doença.

Se, pelo contrário, o achado histológico não for compatível com o diagnóstico ou não houver anticorpos antimitocondriais no soro, devemos pedir um estudo radiológico das vias biliares, a fim de eliminarmos uma colestase extra-hepática. Se a colangiografia intravenosa não opacificar a via biliar principal, então devemos recorrer à colangiografia retrógrada endoscópica. Em princípio, na C.B.P. as vias biliares extra-hepáticas estão livres e as intra-hepáticas atingidas de maneira segmentar e difusa.

A cirrose biliar primária, dado o seu mau prognóstico, obriga a estabelecer oportunamente o diagnóstico correcto e daí dever-se fazer o diagnóstico diferencial com icterícia colestática crónica devida a drogas, colangite esclerosante primária, carcinoma dos canais biliares, pericolangite, lesões granulomatosas, muito especialmente a sarcoidose, e obstrução biliar extra-hepática.

O prognóstico é sombrio. A morte surge 5 a 7 anos depois do início da sintomatologia, quer

num quadro de insuficiência hepato-celular grave, ou hemorragias por rotura de varizes esofágicas, quer por infecções, quase sempre devido a gram-negativos (septicémia).

Como não se conhece nenhum tratamento etiológico, apenas poderemos combater os sintomas. O prurido é controlado habitualmente com a colestiramina, numa dose de 8 a 12 g/dia. Havendo má tolerância, o que é frequente, ou no caso de ser insuficiente, poderá empregar-se fenobarbital, na dose de 10 a 20 cg/dia. Deverão administrar-se por via parentérica vitaminas A, D e K. Por sua vez, a administração de cálcio é útil e desejável para prevenir ou mesmo tratar a osteomalácia. A esteatorreia deve ser compensada por um regime com restrições de gorduras alimentares e administração de triglicéridos de cadeia média. Os corticosteróides estão contra-indicados: não proporcionam nenhuma melhoria clínica e agravam as lesões ósseas. Os imunossuppressores, especialmente a azatioprina parecem não ter qualquer efeito sobre os testes da função hepática, nem sobre a evolução para a cirrose, embora em estudos controlados se tenha verificado uma diminuição do prurido e da intensidade da icterícia.

Como tratamento de fundo, embora nada exista actualmente específico e eficaz, utiliza-se a D-penicilamina. O seu emprego na C.B.P. assenta apenas em bases teóricas: como se trata de um quelador de cobre, com eficácia comprovada na doença de Wilson (doença rara devida à acumulação anormal de cobre no fígado e em outros órgãos, provocando lesões que vão até cirrose) e como na C.B.P. é muito elevada a concentração hepática desse metal, devido à colestase inerente, pensou-se que teria uma acção benéfica, ao diminuir a acumulação desse metal no fígado.

Por outro lado, a D-penicilamina na dose de 600 a 900 mg por dia reduz a taxa dos imunocomplexos circulantes, que segundo se pensa desempenham um grande papel na patogenia da doença. Segundo S. Sherlock, após um ano de tratamento, os valores do cobre no fígado, as transaminases, as imunoglobulinas e os imunocomplexos são reduzidos significativamente.

Seja como for, é muito cedo ainda para se saber se a sobrevivência das doentes aumenta e se é possível retardar a evolução clínica dos casos assintomáticos, situação essa em que há mais dificuldade na decisão do uso de D-penicilamina. Este é um medicamento mal tolerado, em que são frequentes as reacções alérgicas cutâneas, perturbações digestivas, hematológicas (leucopenias e trombopenias), artralgias e síndrome nefrótica.

Por tudo o que se disse, deverá ser usada na C.B.P. sintomática, especialmente se houver um

aumento da concentração de cobre nas células hepáticas ou se após administração de D-penicilamina aumentar a excreção de cobre na urina.

## B — CIRROSE DA HEMOCROMATOSE IDIOPÁTICA

A Hemocromatose Idiopática (H.I.) é uma doença hereditária, que surge de um erro congénito do metabolismo do ferro, traduzindo-se anatómicamente por uma sobrecarga deste metal em vários órgãos, muito especialmente a nível hepático, mas também no pâncreas, coração, medula óssea, gónadas e pele. Clinicamente, caracteriza-se pela associação de hepatomegalia e melano-dermia e, muitas vezes, diabetes, insuficiência endócrina especialmente das gónadas e, mais raramente, doença cardíaca.

As várias hipóteses que tentam explicar a anomalia do metabolismo do ferro que conduz à hemocromatose idiopática, são ainda incertas, apesar de alguns factos bem estabelecidos e de múltiplas investigações em todos os estádios de absorção, transporte, reserva e mobilização do ferro. Sem dúvida que a sobrecarga do ferro não justifica toda a sintomatologia, mas participa largamente na sua expressão.

Os inquéritos familiares e, sobretudo, a descoberta duma ligação entre hemocromatose idiopática e os antigénios tecidulares HLA-A3, HLA-B14 e HLA-7, confirmam que esta não é apenas uma doença familiar, mas também hereditária, concluindo com grande probabilidade por uma transmissão autosómica recessiva ligada a um alelo situado no cromossoma 6 perto do locus A do sistema HLA. Estes dados orientam objectivamente o diagnóstico, rastreio e, portanto, a prevenção da doença.

Esta entidade nosológica é 8 a 10 vezes mais frequente no sexo masculino do que no feminino.

Embora o erro genético já exista no nascimento só mais tarde e progressivamente é que vão aumentar de modo patológico as reservas de ferro. Se, por um lado, existe um excesso de absorção de ferro a nível duodenal, encontra-se também uma avidez anormal dos tecidos para este metal, bem como alterações da biosíntese da ferritina.

O início da doença é muitas vezes insidioso e só é reconhecida muito tardiamente. Durante este período é natural que não se manifestem sintomas, o exame físico é normal e é indispensável fazer o diagnóstico recorrendo a provas vulgares de diagnóstico, já que todas elas medem o grau de sobrecarga de ferro. Só mais tarde, quando já é

um facto o aumento do ferro sérico e a percentagem de saturação de siderofilina, é que surgem lesões orgânicas, o disfuncionamento dos órgãos atingidos e, posteriormente, as manifestações clínicas.

O excesso de ferro pode depositar-se nas células parenquimatosas, nas células retículo-endoteliais ou em ambas. É, sobretudo, nas células parenquimatosas que o depósito de ferro é altamente lesivo e, em última análise, responsável pelo quadro clínico.

O modo como esta doença se desenvolve é muito variável: na maior parte dos doentes os primeiros sintomas surgem entre os 30 e 60 anos de idade; raramente antes dos 20 anos.

Mas outros factores, que não os genéticos, a idade e o sexo, podem alterar a história natural da H.I., uns acelerando e outros atrasando o seu desenvolvimento. O aumento de ingestão de ferro com a dieta, o alcoolismo e a terapêutica marcial aceleram o desenvolvimento da doença. Por outro lado, a menstruação e a gravidez, ao condicionarem a expoliação periódica e regular de ferro, atrasam o aparecimento da hemocromatose.

As manifestações clínicas estão relacionadas com a doença hepática, disfunção endócrina, diabetes, cardiopatia e pigmentação cutânea. O início da doença é quase sempre insidioso e só é reconhecido mais tarde: hepatomegalia muitas vezes isoladamente; diabetes de instalação rápida; emagrecimento; impotência sexual e astenia.

A melano-dermia é muitas vezes o primeiro sinal e está presente em 90 % dos casos. Faz lembrar a que se encontra na doença de Addison: geralmente é difusa e generalizada, mais nítida nas regiões descobertas do que nas mucosas.

Existe hepatomegalia em cerca de 90 % dos casos sintomáticos. O fígado é duro e liso. As provas de função hepática podem ser normais ou estar ligeiramente alteradas. Poderão encontrar-se outros sinais de hepatopatia, eritema palmar, telangiectasias e ginecomastia. Mais tarde pode surgir então uma cirrose de tipo micronodular. As manifestações de hipertensão portal, embora raras, podem estar presentes. Em cerca de 14 % dos doentes pode desenvolver-se hepatoma primitivo. Aliás, é a causa de morte mais frequente nos doentes tratados e esta complicação aumenta com a idade do doente.

A diabetes aparece em 65 % dos doentes. Pensa-se que seja devida à deposição excessiva de ferro no pâncreas insular. Estudos levados a efeito ultimamente sugerem, no entanto, que possa estar relacionada com factores genéticos. É habitualmente muito instável, resistente aos antidiabéticos orais e necessita quase sempre fortes doses de

insulina. A síndrome da diabetes tardia está presente, complicando-a com a neuropatia, nefropatia, doença vascular periférica e retinopatia.

A disfunção endócrina é frequente, limitando-se na maior parte das vezes a um hipogonadismo. Surgem então as manifestações de puberdade tardia, perda da libido, queda dos pêlos cutâneos e atrofia testicular. Na mulher há esterilidade e menopausa precoce. Os 17-cetosteróides estão baixos.

As manifestações cardíacas são raras. Somente 15 % dos doentes apresentam insuficiência cardíaca congestiva, e é particularmente evidente nos doentes mais jovens. Os traçados electrocardiográficos mostram em 70 % dos casos alterações com baixa voltagem dos complexos, alterações da onda T e disritmias, especialmente supraventriculares.

A artropatia ocorre com maior frequência depois dos 50 anos. São geralmente as articulações metacarpo-falângicas, inter-falângicas proximais, os punhos e os joelhos as mais atingidas. O exame radiográfico pode mostrar erosões das superfícies articulares e, muitas vezes, calcificações da cartilagem articular. Por outro lado, podem ser detectados no líquido sinovial cristais de pirofosfato de cálcio.

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas e na demonstração de insuficiência funcional dos órgãos atingidos. A confirmação do diagnóstico exige a determinação do ferro sérico, da transferrina e punção-biópsia do fígado. O teste mais simples é a medição do ferro sérico, capacidade total de fixação e percentagem de saturação de transferrina. Habitualmente o ferro sérico ultrapassa 200  $\mu$ g/100 ml. Convém recordar que uma hipersiderémia pode observar-se fora desta doença (hemólise, hepatites agudas, etc.) e que uma siderémia normal não elimina forçosamente o diagnóstico. A percentagem de saturação de transferrina é superior a 70 %, quando no indivíduo normal não ultrapassa 1/3.

O teste de Desferal (desferrioxamina) quelador electivo do ferro, quando administrado por via intramuscular na dose de 15 mg/kg/peso conduz a uma excreção urinária de ferro nas 24 horas geralmente superior a 7 mg.

A prova definitiva do diagnóstico consiste, no entanto, na demonstração de sobrecarga de ferro nas células parenquimatosas hepáticas, recorrendo à punção-biópsia do fígado. O ferro será posto em evidência pelas colorações de Perls ou de Turnbull, sob a forma de granulações mais ou menos difusas que coram de azul. Por outro lado é possível quantificá-lo. A concentração hepática de ferro é geralmente superior a 400 mg/100 ml

de tecido fresco (N= 2-35mg/100 ml). Associam-se sempre lesões mais ou menos importantes de esclerose.

A biópsia hepática serve também para avaliar o efeito do tratamento.

O excesso de ferro poderá ser detectado em biópsia de outros órgãos, nomeadamente, estômago, intestino, membrana sinovial e medula óssea.

A hemocromatose idiopática pode ser confundida com outras formas de cirrose, especialmente a alcoólica. Deverá ainda fazer-se o diagnóstico diferencial com outras formas de hemosiderose, secundárias, nomeadamente, siderose pós-transfusional, derivação porta-cava, porfiria hepática, etc.

O tratamento da H.I. implica uma terapêutica sintomática e medidas que visem a depleção férrica.

A diabetes será equilibrada o melhor possível, quase sempre recorrendo à insulina e muitas vezes em doses altas. O tratamento da insuficiência hepática e cardíaca não difere da terapêutica convencional destas situações. As alterações da esfera sexual melhoram parcialmente com a administração de testosterona.

No regime alimentar deve ser suprimida toda e qualquer bebida alcoólica. A alimentação deve ser generosa em proteínas e parca em alimentos ricos em ferro (legumes secos, arroz, flocos de aveia, espinafres, groselha, gemas de ovos, vísceras de animais, chocolate).

A remoção do excesso de ferro faz-se recorrendo a flebotomias, que devem ser frequentes (500 ml todas as semanas) e, sobretudo, regulares. Um litro de sangue contém 500 mg de ferro. O excesso das reservas orgânicas chega a atingir cerca de 25 g nos doentes com Hemocromatose. Para levar as reservas de ferro ao normal serão necessários pelo menos dois anos de flebotomias semanais. Os resultados obtidos são espectaculares: melhoria rápida do estado geral; desaparecimento da pigmentação; redução da hepatomegalia. As necessidades de insulina para controlar a diabetes quase sempre diminuem. Em relação à insuficiência cardíaca os resultados são mais desahimados, o mesmo acontecendo com as alterações endócrinas.

Numa tentativa de diminuir a absorção do ferro a nível do intestino, poderão prescrever-se fosfatos, que fazem precipitados com o ferro e, assim, aumentam a excreção diária do ferro pelas fezes.

A eficácia da terapêutica é avaliada com regularidade pela determinação da siderémia, da percentagem de saturação da transferrina e taxa de hemoglobina. Desde que a siderémia esteja ele-

vada, as sangrias deverão continuar regularmente, mas logo que comece a baixar serão prosseguidas mas agora a um ritmo mais lento e sempre sob vigilância da taxa de hemoglobina.

Como nunca haverá uma cura total será necessária vigilância e flebotomias periódicas, geralmente de 3 em 3 meses.

Um exemplo típico desta entidade nosológica, que tivemos oportunidade de observar e estudar, é o que relatamos no seguinte

### CASO CLÍNICO

J. A. D., de 31 anos de idade, solteiro, agricultor, natural e residente em Castanheira de Ermidas — Sertão, em criança apenas sofreu de parotidite e sarampo. Aos vinte anos foi apurado para o serviço militar e mobilizado para a Guiné. Aí esteve internado com sintomatologia febril, durante cerca de um mês; depois de 8 meses de estadia e, dado então como curado, regressou às fileiras, cumprindo com saúde e sem queixas o resto da comissão.

Chegado a Portugal em 1966, foram-lhe distribuídos e aos seus camaradas comprimidos de que tomou dois por dia até se esgotarem (antipalúdico?). Ocupou-se de novo na lida dos trabalhos agrícolas, sem dificuldade, mas, quatro anos após, surgiu com astenia, polidipsia, poliúria, polifagia e emagrecimento, sintomatologia essa que o levou a procurar a vida de pastor, por não exigir tanto esforço físico.

No dia 5 de Outubro desse ano teve estado nauseoso e diarreia amarelada e, na manhã seguinte, a astenia agravou-se, acompanhada de sonolência, cefaleia e vertigens, o que levou a procurar o médico local e este a endossá-lo, após administração de uma injeção, em ambulância, a este Hospital.

A observação deparou-se com um indivíduo emagrecido, de idade aparente inferior cerca de 6 anos à real, lúcido, colaborando bem no interrogatório, orientado no espaço e no tempo, mas um pouco indiferente à sua doença, evolução e prognóstico.

Ressalta um tom de pele castanho acinzentado, sendo essa pigmentação mais notável nas zonas expostas e com predomínio nas pregas cutâneas, tom esse que afirmou só ter notado após a sua estadia na Guiné, mas que veio a agravar-se após o seu regresso.

Pele seca, fina e lisa, em descamação nos membros inferiores. Não se observou pigmentação nas mucosas bucal e gengival. Ausência de pêlos no tórax e escasso nas axilas, púbis e face. Nunca teve necessidade de se barbear. Pênis e testículos pequenos e pigmentados. Não se verificou ginecomastia. Auscultação cardiopulmonar normal, choque da ponta no 5.º espaço intercostal esquerdo. Não havia turgescência das jugulares. Tensão arterial nos membros superiores — direito 100/50 mmHg com I.O.=2,5; esquerdo 100/55 mmHg com I.O.=2; membros inferiores — direito 110/60 mmHg, I.O.=1,5 e esquerdo 115/55 mmHg com I.O.=1. Ausência de edemas; nomeadamente de ascite detectável. Baço não palpável e fígado três dedos abaixo do rebordo costal. Reflexos miotáticos iguais, simétricos, vivos globalmente, sensibilidade álgica e vibratória bem, reflexos cutâneo-plantares (Babinsky) em flexão: força muscular ligeiramente diminuída, com hipotonia muscular; fundoscopia normal, acuidade visual e auditiva normais; sem nistagmo.

A astenia, polidipsia, poliúria, polifagia, o emagrecimento e, por último, após a crise diarreica, o agravamento da astenia, acompanhada de sonolência, cefaleias e vertigens, fizeram pensar estarmos perante um doente diabético, o que seria

facilmente confirmado com estudo do metabolismo glucídico (análise sumária da urina, glicemia e prova de sobrecarga ou de estimulação, se necessárias).

Por outro lado, a pigmentação cutânea tão evidente e que se tornou mais acentuada depois do regresso da Guiné, coadunava-se com a hipótese diagnóstica de hemocromatose idiopática, tanto mais que dois irmãos, falecidos aos 25 e 30 anos «sofrendo do coração» também tinham a pele muito pigmentada.

O pai faleceu em idade avançada, na sequência de fractura do colo do fémur, por queda, e a mãe, com cerca de 70 anos de idade e dois irmãos mais velhos são saudáveis e apresentam coloração normal da pele.

Com esta suspeita tornava-se indispensável, por um lado, confirmação da diabetes e, por outro lado, avaliar a função exócrina do pâncreas, verificar a existência e a importância de depósitos de ferro na pele, fígado e mucosa gástrica e, finalmente realizar estudo adequado do metabolismo do ferro e a determinação da sideremia e transferrinemia.

Assim, à entrada no Serviço o doente apresentava uma glicemia de 546 mg/100, sumária da urina com 27 gramas/litro de glicosúria e +++ de acetona. Ferro plasmático 438,5 g %, transferrina 918 g %.

Nos órgãos biopsados encontraram-se grandes depósitos de ferro (observado pela técnica de Turnbull): na pele, em redor das glândulas sudoríparas, na mucosa fúndica e suas glândulas e nos fragmentos hepáticos uma enorme infiltração hepatocitária por ferro, existindo uma certa fibrose dos espaços porta (Figs. 1, 2, 3, 4 e 5).

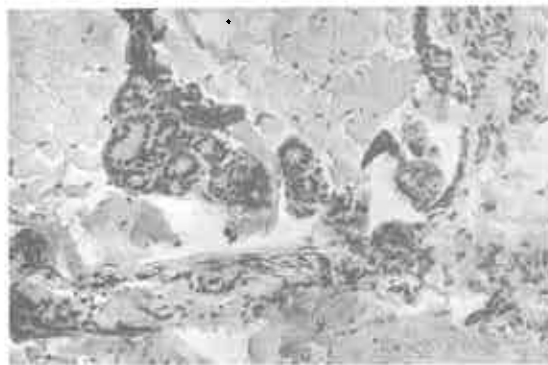


Fig. 1 — Pele — Técnica de Turnbull. Viam-se anéis corados de azul ao redor das glândulas sudoríparas.

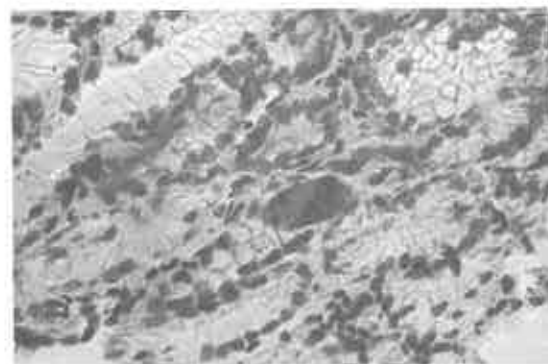


Fig. 2 — Estômago — H-eosina. Grânulos de pigmento nas células glandulares.

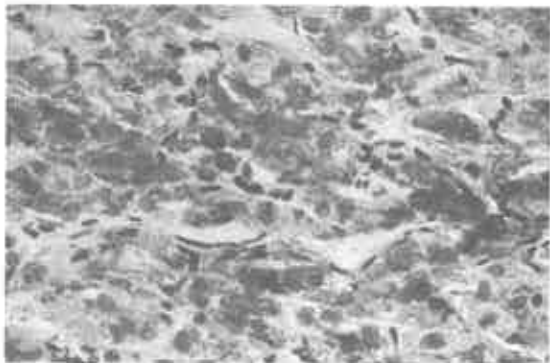


Fig. 3 — Estômago — Técnica de Turnbull. Pigmento férrico nas células glandulares.

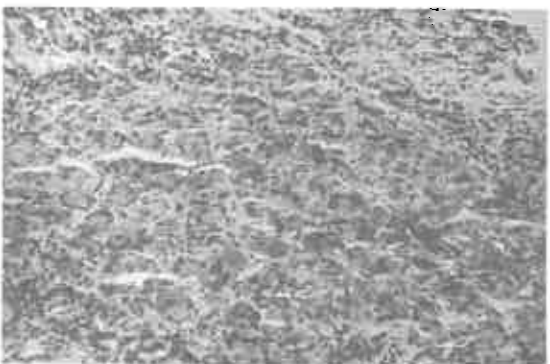


Fig. 4 — H-eosina — Pigmento nos hepatócitos.



Fig. 5 — Fígado — Coloração pelo Turnbull. Grânulos de pigmento férrico nos hepatócitos.

Velocidade de sedimentação 1.<sup>a</sup> hora 4  
2.<sup>a</sup> hora 7 I. Katz 3,75  
 Tempo de protrombina 18 seg (protrombinemia 76 %).  
 17 Cetosteróides 4, 8 mg/24 horas, 17 hidrocorticosteróides 6,1 mg/24 h.  
 E.C.G. — moderada isquémia miocárdica posterobasal.  
 Proteinograma electroforético c/ Albumina: 42,4 %:  
 Globulina  $\alpha$ 1: 4,7 %;  $\alpha$ 2: 11,4 %;  $\beta$ 22,6 % e  $\gamma$ : 18,9 %.  
 Exploração pancreática por tubagem duodenal com 1 Unidade/kg peso de secretina e 3U de peso de pancreozimina mostrou um volume de secreção ligeiramente superior ao habitual; bicarbonatos e enzimas acentuadamente inferiores ao normal.  
 Radiografia do tórax — normal.  
 Radiografia gastroduodenal e trânsito intestinal sem alterações.  
 Radiografia da coluna, mãos, punhos, bacia, joelhos e articulações tibiotársicas sem alterações, não havendo sinais de condrocalcínose.  
 Estudo hemodinâmico com cateter livre e bloqueando supra-hepáticas: curvas de valores tensionais, dentro de limites da normalidade; moderada dessaturação arterial, de provável causa pulmonar.  
 Estudo da cinética do ferro pelo <sup>59</sup>Fe mostra atraso de depuração plasmática de ferro (T 1/z: 190 mn), discordância entre o volume plasmático determinado pelo Fe (volume de diluição do ferro: 16430 ml) e o volume sanguíneo medido pela albumina 131 I.  
 A utilização de Fe pelos eritrócitos estava diminuída (35,7 %) e era precoce (8.<sup>o</sup> dia). As contagens externas revelaram pequena actividade no sacro e elevada no fígado.  
 O cintigrama efectuado após injeção de microagregados de Albumina 131 I evidenciou área hepática bem impregnada e aumentada, ultrapassando o rebordo costal, particularmente na parte mediana.  
 O baço tem superfície ligeiramente aumentada e impregnação um pouco superior à normal.  
 Com selemetionina notava-se que o pâncreas se apresentava relativamente bem impregnado, embora na cabeça houvesse menor densidade do que seria de esperar.  
 Resultado da prova da Tolbutamida, após injeção de 1 grama por via intravenosa.

	Glicemias	Insulinemias
BASAL	4 g/	85 U/ml
5 m	3,4 »	75
20 m	3,7 »	78
30 m	3,6 »	109
60 m	3,8 »	67

No exame da função tiroideia com radioiodo a fixação estava um pouco inferior ao normal (às 2 horas 10 %, às 6 horas 14 %, às 24 horas 23 %). O BE 127 I junto ao limite inferior da normalidade (3,5 %), o mesmo sucedendo com PB 127 I (4,9 %). O cintigrama não revelava anomalias.

Portanto, em todos os departamentos investigados se confirmou a presença de quantidades notáveis de depósitos de ferro; o estudo secretório do pâncreas demonstrou a existência de grave compromisso das suas funções exócrinas e confirmou a existência de uma diabetes lábil.

A sintomatologia clínica, os valores de sideremia e transferrina, os resultados das biópsias gástricas, hepática e cutânea permitiram o diagnóstico definitivo de hemocromatose.

No nosso doente, natural de zona afastada do Hospital, com dificuldade de deslocação, tentou-se inicialmente a terapêutica com «Desferal», evitando uma permanência mais demorada no Serviço. Após um ano continuava a existir acentuado depósito de ferro nos órgãos anteriormente biopsados, apesar da tonalidade da pele ser menos pronunciada, mas notava-se uma maior facilidade em equilibrar a diabetes, exigindo doses mais fracas (inicialmente chegou a exigir 250 U de insulina por dia).

O estudo do doente foi completado com os seguintes exames laboratoriais. Bilirrubinemia directa 0,075, indirecta 0,150 total 0,225. Proteinemia 5,8 g. Albuminemia 4,1. Globulínia 1,7. TGO—160 U; TGP—220 U. Potassemia 19,7. Natremia 306,4. Hemograma: c/ Eritrócitos 4.260.000; Hemoglobina 91,8 %; Beckman 13,2 %; leucócitos 11.500 c/Neutrófilos 78 %.

Linfócitos 19 %; Monócitos 3 %.

Mielograma dentro de valores de normalidade.

Mais tarde fez terapêutica com repetidas sangrias e rein-fusão do próprio plasma do doente, a fim de evitar hipopro-teinémia, tendo-se continuado as sangrias até ao aparecimento de uma anemia hipocrômica microcítica persistente e valores de siderémia baixos.

Duas injeções de insulina semilenta Novo (30 unidades antes do pequeno almoço e 25 antes do jantar) equilibraram a sua diabetes; as crises de acidocetose, que eram frequentes, tornaram-se de grande raridade.

\*  
\* \*

A depleção fêrrica modificou o prognóstico destes doentes e, assim, a tendência evolutiva da diabetes.

Durante um período que pode ser muito longo, parece atenuar-se a diabetes, exigindo doses cada vez menores de insulina, mais estabilidade da glicémia e menos tendência para crises de ácido-cetose.

A redução da insulina é, por vezes, espectacular, com a depleção fêrrica, mas noutras assiste-se a uma muito lenta e modesta redução das

necessidades de insulina e são necessários alguns anos para que seja sensível.

Mesmo nos casos em que a melanoderma se torna imperceptível, a diabetes pode manter-se muito severa.

A siderose pancreática é particularmente pesada e muito lenta, sendo necessários muitos anos de tratamento depletivo para a fazer desaparecer e é bem provável que os ilhéus de Langerhans apresentem rapidamente lesões irreversíveis.

Certos casos de aparição de diabetes após depleção fêrrica têm sido publicados, mas nenhuma explicação satisfatória foi dada, além da hipótese de uma ampla coincidência hereditária (diabetes-hemocromatose) no mesmo indivíduo ou duma cirrose etílica associada.

A raridade de complicações degenerativas na diabetes da hemocromatose é explicável por se tratar em geral de diabetes recente e de curta duração, pelo papel protector da cirrose hepática, pela raridade de hiperlipidemia, de obesidade, de insuficiência ante-hipofisária e, principalmente, de fêlice de STH.

## BIBLIOGRAFIA

### A

- (1) READ, E. A.; NAISH, J. M. — *Basic Gastroenterology* — 3rd Edition — John Wright & Sons, Bristol, 1981.
- (2) BENHAMOU, J. P. — «Cirrhose biliaire primitive» — *Rev. Prat.*, 27: 3695, 1977.
- (3) ROUHIER, D.; JOLIOT, A. Y.; TREPO, C.; BIBUGON, B. et BRETTE, R. — «La cirrose biliaire primitive. Étude de onze observations» — *Ann. Gastroenterol.-Hépatologie*, 16: 9, 1980.
- (4) KLATSKIN, G.; KANTOR, K. S. — «Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other diseases» — *Ann. Intern. Med.*, 77: 533, 1972.
- (5) SLAVE, J. L. — «La cirrhose biliaire primitive» — *Concours Médical*, 1-3: 1129, 1980.
- (6) VIEIRA, M. R.; PICÃO FERNANDES, J.; PECEGUEIRO, M.; BAPTISTA, A.; MONTEIRO, E. — «Cirrose biliar primária associada a artrite reumatóide e síndrome de Sjogren» — *Acta Médica Port.*, 2: 209, 1979.
- (7) MONTEIRO, E. — «Autoanticorpos em doenças hepáticas crónicas com componente imunológico» — Tese de Doutoramento, Lisboa, 1977.
- (8) ARBOL, R.; MOREIRA, V. F. e MORENO, A. — «Cirrose biliar primária» — *Rev. Clínica Espanhola*, 2: Jan. 1980.
- (9) SHERLOCK, S.; SCHEUER, P. J. — «The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis» — *N. Engl. J. Med.*, 289: 674, 1973.
- (10) SHERLOCK, S. — *Diseases of the liver and biliary system* — 6th Edition, Blackwell Scientific Publications, London, 1981.
- (11) THOMAS, H. C.; POTTER, B. J.; SHERLOCK, S. — «Is primary biliary cirrhosis an immune complex disease?» — *Lancet*, 8051: 1261, 1977.

### B

- (1) BEZWODA, W. R.; BOTHWELL, T. H.; WALT ANDER, L. A.; KRONHEIM, S.; PIMSTONE, B. L. — «An investigation into gonadal dysfunction in patients with idiopathic haemochromatosis» — *Clin. Endocr.*, 6: 377, 1977.
- (2) DYMOCK, I. W.; CASSAR, J.; PYKE, D. A. et al. — «Observations on pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis» — *Am. J. Med.*, 52: 203, 1972.
- (3) DYMOCK, I. W.; AMILTON, E. B. D.; LAWS, J. W. et al. — «Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload» — *Ann. Rheum. Dis.*, 29: 469, 1970.
- (4) EDWARDS, C. Q. — «Hereditary Haemochromatosis» — *N. Engl. J. Med.*, 297: 7, 1977.
- (5) GRACE, N. D. and POWELL, L. — «Iron storage disorders of liver» — *Gastroenterology*, 64: 1257, 1974.
- (6) HARRISON, T. R. — *Principles of Internal Medicine* — 9th. Edition — Blakiston Publication, New York, 1980.

- (7) LISBOA, P. E. — «Siderose experimental. Um modelo experimental de siderose humana» — Tese de doutoramento, Lisboa, 1979.
- (8) POWELL, L. W.; BASSET, M. L.; HALLIDAY, J. W. — «Haemochromatosis» — *Gastroenterology*, 78: 374, 1980.
- (9) SHERLOCK, S. — «Diseases of the liver and biliary system — 6th Edition, Blackwell Scientific Publication, London, 1981.
- (10) SIMON, M. et al. — «Idiopathic Haemochromatosis and iron overload in alcoholic liver disease; differentiation by HLA phenotype» — *Gastroenterology*, 73: 655, 1977.
- (11) TOURNIAIRE, J.; MAZSNOD, B.; CORNIAU, J. et FÈVRE, M. — «Hémochromatose idiopathique et fonction gonadotrope» — *Ann. Endocr.*, 40: 71, 1979.