

# Hemocromatose hereditária associada ao desenvolvimento da cirrose hepática

## *Hereditary hemochromatosis associated with the development of liver cirrhosis*

Taylla S. Costa; Jaqueline M. Ferreira; Marina F. Couto; Regina S. Nascimento

Universidade Salvador, Salvador, Bahia, Brasil.

### RESUMO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva, associada, na maioria das vezes, a mutações do gene *HFE*, que resultam em absorção contínua de ferro, ocasionando a sobrecarga dessa substância. O tecido hepático é o principal sítio de depósito do ferro; dessa forma, níveis elevados de ferro, ao interagir com o oxigênio, induzem a formação de radicais livres que irão agir sobre proteínas, lipídios e ácido desoxirribonucleico (DNA), podendo desencadear efeitos deletérios a níveis celulares e teciduais. Visando elucidar o mecanismo de desenvolvimento da cirrose hepática decorrente da sobrecarga de ferro, o objetivo deste estudo é descrever a fisiopatologia do sistema hepático em pacientes diagnosticados com HH. Para isso, foram realizadas buscas por artigos científicos nos principais bancos de dados acadêmicos. Verificamos que pacientes diagnosticados com HH apresentam maior predisposição de desenvolver cirrose hepática, pois o depósito crônico de ferro no tecido hepático provoca lesão e consequente regeneração tecidual, progredindo para formação de fibras de colágeno que circundam os hepatócitos, levando à perda da função hepática e ao desenvolvimento da cirrose. Diante disso, faz-se necessária a realização de exames como dosagem de ferro, ferritina e transferrina para avaliação dos estoques de ferro do organismo, objetivando um diagnóstico precoce da sobrecarga de ferro, a fim de evitar danos deletérios a níveis celulares e teciduais.

**Unitermos:** desordem do metabolismo do ferro; mutações do gene *HFE*; hemocromatose hereditária; cirrose hepática.

### ABSTRACT

*Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disease, most often associated with mutations in the HFE gene, which result in continuous absorption of iron, causing its overload. Liver tissue is the main site of iron deposition; thus, high levels of iron, when interacting with oxygen, induce the formation of free radicals that will act on proteins, lipids, and deoxyribonucleic acid (DNA), which may trigger deleterious effects at cellular and tissue levels. In order to elucidate the development and progression of liver cirrhosis due to iron overload, the purpose of this study is to describe the pathophysiology of the hepatic system in patients diagnosed with HH. For this purpose, searches for scientific articles were carried out in the main academic databases. We found that patients diagnosed with HH are more likely to develop liver cirrhosis, since chronic iron deposition in liver tissue induces injury and consequent tissue regeneration, progressing to collagen fibers synthesis surrounding the hepatocytes, leading to loss of liver function and development of cirrhosis. Therefore, it is necessary to carry out tests such as iron, ferritin and transferrin measurements, to evaluate body's iron stores, aiming at an early diagnosis of iron overload, thus avoiding deleterious damage at cellular and tissue levels.*

**Key words:** iron metabolism disorders; mutation of the *HFE* gene; hereditary hemochromatosis; liver cirrhosis.

## RESUMEN

*La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad autosómica recesiva, asociada, la mayoría de las veces, a mutaciones del gen HFE, que producen absorción continua de hierro, con sobrecarga de esa sustancia. El tejido hepático es el principal sitio de almacenamiento de hierro; así, niveles elevados de hierro, al interactuar con oxígeno, inducen la formación de radicales libres que actuarán sobre proteínas, lípidos y ácido desoxirribonucleico (ADN), pudiendo acarrear efectos dañosos a nivel celular y tisular. Para aclarar el mecanismo de desarrollo de la cirrosis hepática debido a sobrecarga de hierro, el objetivo de este estudio es describir la fisiopatología del sistema hepático en pacientes diagnosticados con HH. Para eso, se efectuaron búsquedas por artículos científicos en los principales bancos de datos académicos. Verificamos que pacientes diagnosticados con HH presentan mayor predisposición a desarrollar cirrosis hepática, porque el depósito crónico de hierro en el tejido hepático causa lesión y consecuente regeneración de tejido, progresando a la formación de fibras de colágeno que rodean los hepatocitos, llevando la pérdida de la función hepática y al desarrollo de la cirrosis. Ante esto, es necesario medir hierro, ferritina y transferrina para evaluación de las provisiones de hierro del cuerpo, buscando un diagnóstico temprano de la sobrecarga de hierro, para evitar efectos deletéreos a nivel celular y tisular.*

*Palabras clave: trastornos del metabolismo del hierro; mutaciones del gen HFE; hemocromatosis hereditaria; cirrosis hepática.*

## INTRODUÇÃO

O ferro é um mineral essencial para o organismo devido a sua capacidade de doar e receber elétrons, participando de diversas reações biológicas. Possui importante função no transporte de oxigênio e geração de energia celular, sendo componente fundamental para a formação da molécula heme, presente na hemoglobina, além de participar da formação de diversas proteínas<sup>(1,2)</sup>.

Diferentemente de outros metais, o ferro é altamente conservado pelo organismo. Dessa forma, os níveis sanguíneos e teciduais de ferro devem ser mantidos em concentrações adequadas para a sua utilização. Quando os níveis estão diminuídos ou elevados, uma sequência regulada de síntese de proteínas é desencadeada para assegurar a recomposição dos níveis de ferro no organismo<sup>(1,2)</sup>.

Normalmente, concentrações elevadas de ferro no plasma induzem a ativação de sítios de comando, que irão reduzir seus níveis por meio de dois mecanismos, um intracelular, conforme a quantidade de ferro presente na célula, e outro sistêmico, no qual a hepcidina tem papel de destaque. A hepcidina, um peptídeo rico em dissulfeto de 25 aminoácidos, com ação hormonal, em que o gene está localizado no cromossomo 6, é sintetizada e secretada por várias células, sendo o tecido hepático seu principal sítio de produção<sup>(3)</sup>.

A sobrecarga de ferro é resultante principalmente de alterações na síntese dessa proteína. De modo geral, essas alterações resultarão no aumento da absorção de ferro e na consequente elevação da sua concentração sanguínea, visto que essa proteína é responsável pelo ajuste final da regulação sistêmica da homeostase do ferro<sup>(3)</sup>.

A hemocromatose é a principal patologia relacionada com esse distúrbio. Ela pode ser classificada como de origem primária – hemocromatose hereditária (HH) –, doença genética – associada, na maioria das vezes, a mutações do gene *HFE*, sendo C282Y e H63D as mais frequentes –, ou de origem secundária, que está relacionada com outras patologias preexistentes ou condições ambientais<sup>(4,5)</sup>.

A HH é definida como uma patologia sistêmica autossômica, decorrente de alterações em genes de proteínas associadas à regulação do ferro. Após a descoberta da mutação do gene *HFE* em 1996, passou a ser classificada como uma das doenças genéticas mais frequentes do ser humano, principalmente na população caucasiana<sup>(4,5)</sup>. É caracterizada pelo aumento da absorção intestinal de ferro, que resulta na sua sobrecarga, podendo, dessa forma, desencadear efeitos deletérios a níveis celulares e teciduais com consequente desenvolvimento de patologias<sup>(6)</sup>.

Entre as principais complicações da HH está a cirrose hepática (CH) e o carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>(7)</sup>. O processo para desencadear um quadro cirrótico é lento e exige que o tecido seja exposto a elevada concentração de ferro por longos períodos. Quando isso ocorre, o tecido hepático passa por um processo de inflamação e reparo tecidual. Esse reparo desencadeará a fibrose, que se caracteriza pela formação de tecido conjuntivo que substitui os hepatócitos na tentativa de regeneração e de reparo ao dano tecidual, ocorrendo assim o bloqueio da circulação sanguínea; isso faz com que o tecido hepático diminua sua elasticidade e ocorra a perda da função do sistema hepático<sup>(8,9)</sup>.

Existe na literatura uma carência de artigos direcionados ao estudo da CH decorrente da HH. No entanto, acredita-se que a sobrecarga de ferro de maneira progressiva é extremamente nociva aos hepatócitos, devido a sua participação na ativação de células estreladas com conseqüente desenvolvimento de fibras de colágeno, que convertem a estrutura normal do fígado, desencadeando a cirrose. Nesse contexto, fez-se necessária a elaboração de estudos que visem elucidar a fisiopatologia da HH, ressaltando a sua relação no mecanismo de desenvolvimento da CH.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Discutir, com base em dados da literatura, a relação entre a HH e a CH, esclarecendo como pacientes diagnosticados com esse distúrbio metabólico desenvolvem essa condição patológica.

### Objetivos específicos

- Descrever o metabolismo do ferro e a fisiopatologia do sistema hepático na HH;
- apresentar os fatores de risco associados ao desenvolvimento da HH;
- relacionar as condições associadas ao desenvolvimento da CH na HH.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura de abordagem narrativa, objetivando, dessa forma, sintetizar o conhecimento atual sobre a temática abordada, a fim de identificar e analisar resultados de estudos sobre o mesmo assunto. Analisamos, por meio de dados disponíveis em publicações, se pacientes diagnosticados com HH possuem maior predisposição de desenvolver CH.

A coleta de dados foi desenvolvida por meio da leitura de artigos científicos publicados tanto em português quanto em inglês, nos bancos de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo) e National Library of Medicine – NIH (PubMed), utilizando descritores como: desordem do metabolismo do ferro; *iron metabolism disorders*; mutações do gene *HFE*; *HFE gene mutations*; hemocromatose hereditária; *hereditary hemochromatosis*; cirrose hepática; *liver cirrhosis*. Foram utilizadas as expressões booleanas AND e OR para encontrar registros nos quais os descritores estavam

associados. Outra estratégia utilizada foi a busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados, além de publicações da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). A pesquisa nos bancos de dados forneceu 1508 artigos na PubMed e 10 na Scielo, totalizando 1518 artigos. Destes, 844 artigos foram excluídos por não estarem dentro do período estipulado (1995-2019) e dos idiomas propostos pela revisão e por não terem o resumo disponível. Os 674 restantes foram submetidos à leitura do título e dos unitermos; desse total, 445 não se encaixavam no tema e na problemática da revisão. A leitura do resumo de 229 artigos foi realizada e 109 artigos foram selecionados para leitura completa e crítica. Após a leitura integral deles, 30 – datados de 1995 a 2018 – foram selecionados para fazerem parte desta revisão narrativa da literatura, conforme descrito no fluxograma a seguir (**Figura 1**).

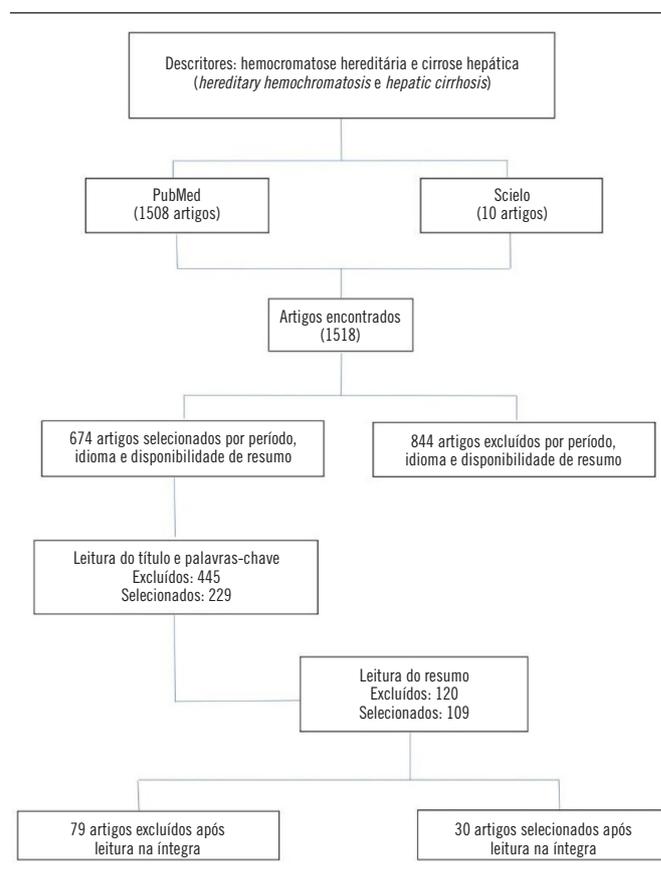


FIGURA 1 – Fluxograma do processo de inclusão e exclusão dos artigos

## Referencial teórico

### Metabolismo do ferro

O ferro é um íon inorgânico essencial para o organismo por conta de sua capacidade de doar e receber elétrons, participando de diversos processos biológicos. Diferentemente de outros metais,

o ferro é altamente conservado pelo organismo; dessa forma, a funcionalidade das proteínas implicadas no seu metabolismo é essencial para sua estabilidade. Quando os níveis sanguíneos e teciduais de ferro estão diminuídos ou elevados, uma sequência regulada é desencadeada por mecanismos enzimáticos e de degradação para assegurar a recomposição dos seus níveis ideais no organismo<sup>(1,2)</sup>.

O organismo humano dispõe de duas principais fontes de ferro: a dieta e a reciclagem de eritrócitos senescentes. Na dieta, cerca de 1-2 mg de ferro é absorvido na sua forma inorgânica ou forma heme, pelo epitélio duodenal, para garantir o equilíbrio metabólico de acordo com as necessidades do organismo. Na reciclagem dos eritrócitos, o reaproveitamento diário é de aproximadamente 0,8% (liberação de 20 mg de ferro), sendo reutilizado na medula óssea para a produção de novos eritrócitos<sup>(1)</sup>.

A homeostase do ferro é regulada por meio de dois mecanismos, um intracelular, conforme a quantidade de ferro presente na célula, e outro sistêmico, via hepcidina (HPN), um peptídeo de 25 aminoácidos, com ação hormonal, cujo gene está localizado no cromossomo 6. Essa molécula pode ser sintetizada e secretada por várias células, sendo o tecido hepático seu principal sítio de produção. A deficiência dessa proteína induz a sobrecarga de ferro, enquanto seu excesso induz a anemia por deficiência desse mineral<sup>(1,10)</sup>.

Normalmente, o ferro é eliminado do organismo por secreções corpóreas, descamação das células intestinais e da epiderme ou sangramento menstrual. Dentro da homeostase do ferro, os mecanismos de excreção são menos desenvolvidos e eficazes quando comparados com os mecanismos de absorção e regulação. Assim, o controle dos níveis de ferro requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque, mediada pela HPN<sup>(3,11)</sup>.

### **Absorção, captação e regulação**

O ferro da dieta pode ser encontrado sob a forma ferrosa e férrica, sendo a primeira mais bem absorvida do que a segunda. A absorção do ferro é mediada pelo epitélio duodenal superior, que contém estruturas vilosas para ampliar a superfície de absorção. Fatores como acidez e presença de agentes solubilizantes favorecem a absorção intestinal<sup>(1,3,12)</sup>.

O ferro férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) da dieta é absorvido pelo enterócito e convertido em estado ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ), mediado pela enzima redutase férrica duodenal (Dcytb) e pela proteína transmembrana do antígeno prostático epitelial 3 (STEAP3)<sup>(3)</sup>. Em contrapartida, a absorção do  $\text{Fe}^{+2}$  é menos determinada. Aparentemente, a

internalização ocorre pela proteína transportadora do heme 1 (HCP1), na borda apical da célula duodenal<sup>(3)</sup>.

Após absorção, o  $\text{Fe}^{+2}$  é conduzido ao citoplasma por meio do transportador de metal divalente 1 (DMT1), podendo ser utilizado pela célula, contido como ferritina ou liberado do enterócito para o plasma, dependendo da demanda de ferro. Se a necessidade for baixa, permanecerá no enterócito sequestrado pela ferritina e será eliminado quando ocorrer a descamação do epitélio intestinal. Se houver necessidade, será transportado para fora do enterócito em direção ao plasma<sup>(1,3)</sup>.

A ferroportina (FPN), molécula presente na extremidade basolateral das células do sistema reticuloendotelial (SER) e nos enterócitos, desempenha importante função na exportação do ferro celular para o plasma, sendo o único mecanismo de fluxo do ferro. Assim como a DMT1, também é seletiva para o ferro na forma  $\text{Fe}^{+2}$ <sup>(13)</sup>. A FPN, além de exportar o ferro celular, também é o receptor da HPN. Esta regula a função da FPN, inibindo a exportação de ferro; dessa forma, em caso de maiores concentrações de HPN no plasma, a maior parte do ferro absorvido será retido como ferritina no enterócito<sup>(13-15)</sup>.

A hefastina, enzima oxidase transmembrana, atua na conversão de  $\text{Fe}^{+2}$  para  $\text{Fe}^{+3}$ . Ela prepara o  $\text{Fe}^{+3}$  para ser captado e transportado pela transferrina (Tf), uma glicoproteína sintetizada e secretada pelo fígado – a principal proteína de transporte do ferro<sup>(16,17)</sup>.

O ferro ligado à transferrina é captado pelas células por meio da interação com o receptor 1 da transferrina (*TfR1*); em sequência, é reduzido pela ferredoxina STEAP3, que, por sua vez, atua como facilitadora da dissociação do complexo ferro-Tf e como transportadora do  $\text{Fe}^{+3}$  por meio da membrana do endossoma ao citoplasma pela DMT1<sup>(16, 18, 19)</sup>. O receptor 2 da transferrina (*TfR2*) é expresso na membrana dos hepatócitos e se liga ao complexo ferro-Tf com menor grau de afinidade quando comparado com a interação *HFE-TfR1*<sup>(20-22)</sup>.

Em situações normais, quase todo ferro não heme na circulação está ligado à molécula da Tf, devido a sua afinidade pelo ferro no pH fisiológico. Entretanto, em situações de excesso de ferro, quando a capacidade de ligação da Tf está saturada, o ferro não ligado à Tf (NTBI) aparece no plasma<sup>(3,16)</sup>.

A elevação na concentração de ferro no plasma induz, fisiologicamente, a sinalização de sítios de comando para que ocorra a redução dos seus níveis circulantes, protegendo assim o organismo da toxicidade do ferro por meio da produção da HPN. Havendo redução do ferro plasmático, a sinalização para a síntese da HPN é interrompida e ocorre a diminuição dos seus níveis<sup>(14, 23)</sup>.

A HPN, um hormônio peptídeo circulante que tem um papel regulador negativo no metabolismo do ferro, é codificada pelo gene peptídeo antimicrobiano de HPN (*HAMP*). É sintetizada principalmente pelos hepatócitos e subsequentemente processada e secretada na circulação<sup>(24)</sup>.

O gene *HAMP* é responsável pela transcrição da HPN. Sua expressão é regulada por meio dos níveis de ferro, de modo que a sobrecarga de ferro aumenta a sua expressão. A transcrição do gene *HAMP* está relacionada com a ação das proteínas HFE, TfR2 e hemojuvelina (HJV). Aparentemente, a HJV é um correceptor das proteínas morfogênicas ósseas (BMPs), citocinas com importantes funções na regulação da proliferação, diferenciação, apoptose e migração tecidual. O ferro intra-hepatocitário excedente eleva a expressão das BMPs, que, por via parácrina, são ligadas à HJV. Subsequentemente, ocorre ativação da cascata de sinalização intracelular das proteínas SMAD que induzem o aumento da síntese da HPN<sup>(11, 18, 25, 26)</sup>.

A sobrecarga do ferro plasmático provoca a ativação do *HFE*, expresso na membrana dos hepatócitos por meio da interação com a  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2M). Após ativada, a proteína *HFE* se liga ao *TfR1*, reconhecendo o complexo ferro-Tf circulante. O *HFE* é desassociado do *TfR1* e se liga ao *TfR2*, ativando, por conseguinte, a transcrição da HPN por sinalização via ERK ou BMP/SMAD<sup>(22, 26)</sup>. A HPN, regulada pelo *HFE*, degrada o transportador de ferro (FPN) na membrana citoplasmática dos enterócitos e macrófagos, resultando na diminuição da captação de ferro e do suprimento extracelular<sup>(11, 27)</sup>.

Alterações em uma das vias de síntese de proteínas envolvidas na homeostase do ferro que afetam a adequada expressão da HPN, como inflamação, ineficácia da eritropoiese ou hipóxia, ocasionam o aumento da absorção de ferro e a consequente elevação da sua concentração sanguínea<sup>(3)</sup>.

### Sobrecarga de ferro

A sobrecarga de ferro pode ser classificada em hereditária ou secundária. A sobrecarga de ferro hereditária é resultado das mutações em genes de proteínas relacionadas com a homeostase do ferro no organismo. Esse distúrbio metabólico é observado em pacientes com HH que apresentam um aumento inapropriado na absorção intestinal do mineral, na maioria das vezes associado à mutação do gene *HFE*<sup>(6)</sup>. A sobrecarga de ferro secundária está associada a causas subjacentes, que resultam em interferência de vias regulatórias do ferro, ou ligadas diretamente ao aumento dos seus estoques, como anemia hemolítica e/ou eritropoiese ineficaz que requerem múltiplas transfusões sanguíneas<sup>(28)</sup>.

A gravidade do acúmulo do ferro está relacionada com a importância específica da proteína reguladora comprometida. Em condições em que há perda de uma das proteínas reguladoras da homeostase do ferro, inexistente um controle eficaz de absorção de ferro pelo enterócito, com contínua liberação desse mineral para o plasma e com consequente acúmulo gradual de ferro nos parênquimas dos tecidos. À medida que a Tf é saturada, ocorre elevação da concentração de NTBI. Desse modo, o ferro livre ao interagir com o oxigênio induz a formação de radicais livres, que irão agir sobre proteínas, lipídios e ácido desoxirribonucleico (DNA), podendo desencadear efeitos deletérios a níveis celulares e teciduais, favorecendo o desenvolvimento de patologias<sup>(5, 16, 29)</sup>.

### HH

A HH é definida como uma patologia sistêmica, autossômica recessiva, decorrente de mutações em genes de proteínas associadas à regulação do ferro que causam elevação da saturação da Tf, ocasionando o progressivo acúmulo de ferro, o qual é depositado e armazenado em diversos tecidos, notavelmente no pâncreas, no coração, na hipófise e, em maior grau, no parênquima do fígado<sup>(6, 30, 31)</sup>.

Cinco tipos de HH foram identificados de acordo com as características clínicas, bioquímicas e genéticas; do ponto de vista histológico são muito semelhantes devido a uma fisiopatologia comum que consiste no comprometimento da produção de HPN, cujo grau modula a gravidade da carga de ferro<sup>(15)</sup> (**Tabela**).

**TABELA – Genes relacionados com a HH**

HH associada ao gene <i>HFE</i>
Hemocromatose não associada ao gene <i>HFE</i>
• Hemocromatose juvenil
(subtipos: 2A associada ao gene <i>HJV</i> e 2B associada ao gene <i>HAMP</i> )
• Hemocromatose associada ao gene <i>TfR2</i>
• Doença da ferroportina associada ao gene <i>SLC40A1</i>

Fonte: Adaptado de Pietrangelo (2004)<sup>(15)</sup>.

HH: hemocromatose hereditária; HFE: gene HH; HJV: hemojuvelina; HAMP: peptídeo antimicrobiano de hepcidina; TfR2: receptor 2 da transferrina; SLC40A1: gene da ferroportina.

### HH HFE

A hemocromatose tipo 1 é a mais prevalente das HHs. É uma doença autossômica recessiva que está associada a sobrecarga de ferro com consequente disfunção de vários órgãos<sup>(4, 6)</sup>.

Em 1996, Feder *et al.* (1996)<sup>(32)</sup> identificaram o gene da hemocromatose, denominado *HFE*, no braço curto do cromossomo 6. As mutações que induzem a troca do aminoácido cistina pela tirosina na posição 282 em homozigose (C282Y/C282Y) são identificadas em 85% a 90% dos casos de HH típica,

em pacientes de origem do norte europeu. Uma segunda mutação, resultante da substituição da histidina por aspartato, foi identificada na posição 63 (H63D). Esse alelo foi apontado como causa de HH quando em associação a C282Y (C282Y/H63D) e raramente quando em homozigose, podendo aumentar os níveis hepáticos de ferro; contudo, não resulta em sobrecarga de ferro<sup>(4, 5, 31)</sup>.

### HH não HFE

A HH não relacionada com o gene *HFE* é um termo utilizado para definir as hemocromatoses que não estão associadas às mutações do gene *HFE*. Inclui os tipos 2A, 2B, 3 e 4 das HH. São patologias raras, sendo consideradas quando a HH não pode ser explicada por mutações no gene *HFE*<sup>(15)</sup>.

A hemocromatose juvenil (JH) tipo 2 é uma patologia rara, com herança genética autossômica recessiva, em que os níveis de ferro estão elevados a partir da segunda década de vida. É dividida em dois subtipos: JH tipo 2A, causada por mutações no gene *HJV* localizado no cromossomo 1q21, e JH tipo 2B, causada por mutações no gene *HAMP*, posicionado no cromossomo 19q13<sup>(25, 33)</sup>.

A hemocromatose tipo 3 é uma mutação no gene *TFR2* localizado no cromossomo 7q22, com herança autossômica recessiva; é assimilada a HH *HFE* em termos de alterações dos parâmetros laboratoriais, complicações e consequente estoque hepático de ferro<sup>(22)</sup>.

A hemocromatose tipo 4, conhecida como doença da FPN, é causada por mutações no gene *SLC40A1*, no qual os níveis de HPN são normais. No entanto, a FPN não responde aos estímulos da HPN, ocorrendo assim a liberação exacerbada de ferro para a circulação, com saturação do compartimento sanguíneo do ferro<sup>(15)</sup>.

### Sistema hepático

O fígado é um órgão glandular subdiafragmático, estruturalmente dividido em lóbulos, organizado ao redor da veia hepática com a tríade portal situada em sua periferia. No fígado normal, o colágeno intersticial, tipo I e III, estão concentrados nos tratos portais e ao redor das veias centrais<sup>(34, 35)</sup>.

Os hepatócitos estão dispostos ao redor dos lóbulos hepáticos, formando placas celulares que se direcionam da periferia do lóbulo para o seu centro. Entre as placas de hepatócitos, estão localizados os sinusoides vasculares – vasos irregularmente dilatados, compostos de uma camada descontínua de células endoteliais fenestradas –, os quais contêm uma matriz de membrana basal de baixa densidade demarcada pelo espaço de Disse, onde estão presentes macrófagos teciduais, linfócitos, em sua maioria

células natural killer (NK), células de Kupffer, células estreladas hepáticas (HSC) e fibras de colágeno do tipo IV. Em estado inativo, as HSC são responsáveis pelo armazenamento de substâncias lipídicas e vitaminas, sendo, em estado ativo, as principais células fibrogênicas do tecido hepático<sup>(36, 37)</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Alterações metabólicas na HH – participação do gene *HFE* na regulação da absorção intestinal de ferro

Em 1998, Zhou *et al.* (1998)<sup>(38)</sup> verificaram que indivíduos com mutação C282Y homozigoto apresentavam menor interação entre o *HFE* e sua cadeia leve de  $\beta 2M$ . O estudo conduzido por Santos *et al.* (1996)<sup>(39)</sup> demonstrou que camundongos com mutação na  $\beta 2M$  não conseguem limitar a transferência de ferro das células da mucosa para o plasma, apresentando saturação da Tf anormalmente elevada.

Nicolas *et al.* (2004)<sup>(40)</sup> relataram em um estudo que as alterações na expressão da HPN podem contribuir para a variabilidade fenotípica na expressão clínica e nas anormalidades da homeostase do ferro em pacientes humanos com HH. Uma conclusão semelhante foi alcançada por Merryweather-Clarke *et al.* (2003)<sup>(41)</sup>, que identificaram mutações no gene *HAMP*, responsável por expressar a HPN em duas famílias com HH. Os autores observaram uma correlação entre a gravidade da sobrecarga de ferro e a presença de mutações na HPN em indivíduos com mutações no *HFE* C282Y homozigoto.

Nessa situação, a mutação C282Y/C282Y causa diminuição da expressão do gene *HFE* e diminuição da afinidade e da expressão da  $\beta 2M$ , resultando no aumento da absorção de ferro devido ao bloqueio na produção de HPN e no fluxo do enterócito para a circulação, com consequente aumento da saturação da Tf, levando ao quadro de hemocromatose<sup>(39, 42, 43)</sup>.

### Mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento da CH decorrente do depósito crônico de ferro em pacientes diagnosticados com HH

Estudos relatam que a maioria dos homozigotos C282Y terá evidências de estoques expandidos de ferro<sup>(44)</sup>. Pesquisas de rastreamento populacional evidenciam que 75% a 94% dos homozigotos terão saturação elevada de Tf, e 64% a 68%, nível sérico aumentado de ferritina<sup>(31, 44-46)</sup>. Em todos os estudos, os homens demonstraram ser mais suscetíveis que as mulheres.

Wood *et al.* (2008)<sup>(47)</sup> apresentaram, por meio de uma metanálise, que dos indivíduos geneticamente predispostos para a mutação C282Y homocigoto, 75% a 100% dos homens terão evidência bioquímica de aumento de estoques de ferro, e 10% a 25% dos homens podem ter fibrose na biópsia, enquanto 4% a 6% terão cirrose fraca. A proporção de mulheres afetadas foi muito menor.

### Fisiopatologia da lesão celular e fibrose hepática relacionada com a sobrecarga de ferro

A lesão celular decorrente da sobrecarga de ferro depositada no tecido hepático ocorre quando a quantidade plasmática de ferro ultrapassa a capacidade de saturação da Tf. O ferro livre atua como catalizador de reações oxidativas, com consequente geração de espécies reativas de oxigênio (ERO), que promovem a peroxidação de lipídios da membrana de diversas organelas citoplasmáticas, levando a dano celular, fibrose e insuficiência funcional<sup>(48, 49)</sup>.

Em um estudo, Arezzini *et al.* (2003)<sup>(50)</sup> demonstraram que os camundongos que receberam dieta rica em ferro apresentavam elevada deposição de colágeno nos hepatócitos; ainda foi possível observar fibrose leve em determinada população, bem como evidências de CH naqueles expostos a quantidades mais elevadas de ferro.

A fibrogênese hepática, processo normal de reparo tecidual, é mediada por uma complexa rede de sinalização regulada entre hepatócitos, HSC, células endoteliais sinusoidais, células Kupffer, células epiteliais biliares, linfócitos associados ao fígado e células infiltradas não residentes<sup>(51)</sup>. Em resposta à lesão e à disfunção dos hepatócitos e ao aumento do estresse oxidativo, ocorre a ativação das células estreladas, que, devido à lesão do tecido, são estimuladas a secretar várias citocinas pró-fibrogênicas, como o receptor  $\beta$  do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR- $\beta$ ). Ao mesmo tempo, as células de Kupffer e os linfócitos liberam citocinas e quimiocinas, como o fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). O aumento dessas citocinas modula a expressão dos genes nas HSC, que se diferenciam em miofibroblastos, com subsequente proliferação e maior síntese de colágeno (do tipo I e II), e produção de componentes da matriz celular, que são depositados no espaço Disse, onde estão envolvidos na fibrogenese, caracterizando o desenvolvimento gradativo da fibrose (Figura 2)<sup>(51-53)</sup>.

Em 2003, Nicolas *et al.* (2003)<sup>(14)</sup> relataram aumento da deposição de colágeno nos ratos portais de camundongos após interrupção simultânea de *HFE*, bem como outro importante regulador da homeostase do ferro, o receptor *TFR2*. Além disso, descreveram o desenvolvimento de fibrose hepática em camundongos com mutação no *HAMP*, alimentados por uma dieta rica em ferro.

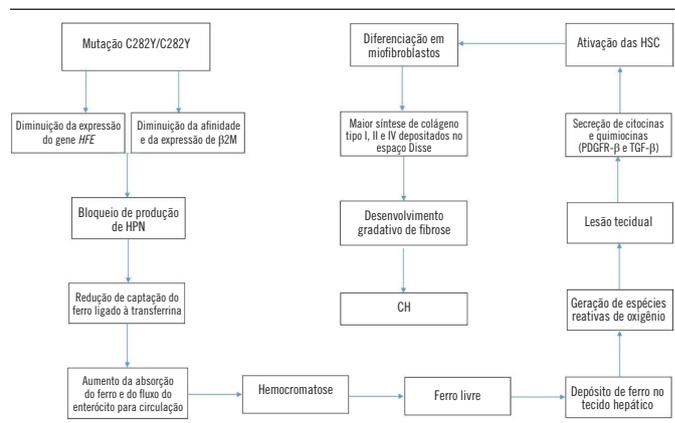


FIGURA 2 – Fluxograma do mecanismo de desenvolvimento da cirrose hepática decorrente da HH

CH: cirrose hepática; HH: hemocromatose hereditária;  $\beta$ 2M:  $\beta$ 2-microglobulina; HPN: hepcidina; HSC: células estreladas hepáticas; PDGFR- $\beta$ : receptor  $\beta$  do fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF- $\beta$ : fator de crescimento transformador  $\beta$ .

Em 1995, Stal *et al.* (1995)<sup>(53)</sup> estudaram sinais de ativação das células de Kupffer e respostas inflamatórias em amostras de biópsia hepática obtidas de 15 pacientes com hemocromatose não tratada e seis pacientes com hemocromatose tratada. Com a realização da imuno-histoquímica, eles observaram que três dos pacientes não tratados (20%) apresentavam cirrose e oito (53%), fibrose.

A fibrose hepática pode ser classificada em vários estágios conforme a progressão, e a regeneração dos hepatócitos é estimulada, com subsequente formação de cicatrizes que vão agregando-se umas as outras no tecido hepático. Essas cicatrizes, formadas pelo acúmulo de colágeno e componentes da matriz celular, são capazes de comprimir os canais sinusoidais e aumentar a resistência vascular no parênquima hepático, visto que formam pontes fibróticas que moldam o fígado em nódulos regenerativos. Quando os lóbulos hepáticos ficam completamente rodeados por cicatrizes, apresentando um padrão micronodular, pode-se diagnosticar a CH<sup>(54, 55)</sup>.

### CH – consequência patogênica contínua do longo curso clínico do depósito crônico de ferro no tecido

Valenti *et al.* (2010)<sup>(56)</sup> demonstraram que o acúmulo de ferro predominante nos hepatócitos está associado a um risco 1,7 vezes maior no desenvolvimento de um estágio de fibrose maior que 1, em comparação com a ausência de siderose.

Os dados apresentados por Allen *et al.* (2008)<sup>(44)</sup> apresentam fibrose hepática ou cirrose em 7% de sua coorte geral de 158 homocigotos C282Y. Olynyk *et al.* (2005)<sup>(49)</sup> avaliaram resultados de 60 biópsias hepáticas de indivíduos diagnosticados com HH; destes, 18 apresentavam fibrose de alto grau, enquanto 42, fibrose de baixo grau. Os autores observaram ainda que a duração da exposição ao ferro é importante no desenvolvimento de fibrose hepática na HH.

Em 2006, Powell *et al.* (2006)<sup>(57)</sup> avaliaram, por meio de biópsia hepática, 672 indivíduos homocigotos C282Y. Por meio desse estudo, eles observaram sobrecarga hepática de ferro com grau 2 e 4 em 56% e 34,5% dos indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente; fibrose hepática em estágio 2 e 4 em 18,4% e 5,4%; e cirrose em 5,6% e 1,9%. O estudo permitiu concluir que a fibrose e a CH estão correlacionadas significativamente com a concentração de ferro hepático.

## CONCLUSÃO

Por todo o exposto, é evidente que indivíduos portadores do genótipo de diagnóstico C282Y homocigotos da HH relacionada com a diminuição da expressão do gene *HFE* apresentam

maiores graus de sobrecarga de ferro no organismo do que os portadores da mutação C282Y/H63D e os não diagnosticados com HH. É sabido que o tecido hepático é o principal sítio de depósito de ferro. Nesse contexto, constatamos que os níveis exacerbados de ferro depositados nas células hepáticas associam-se significativamente à ativação das células estreladas, com consequente produção exacerbada de colágeno e, posteriormente, progressão para fibrose hepática, comprovando, assim, sua associação de forma crônica ao aumento do risco de desenvolver lesões hepáticas mais graves, como a cirrose. Diante disso, faz-se necessária a realização de exames como dosagem de ferro, ferritina sérica e saturação da Tf para avaliação dos estoques de ferro do organismo, objetivando um diagnóstico precoce da sobrecarga de ferro a fim de evitar danos deletérios a níveis celulares e teciduais.

## REFERÊNCIAS

1. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999; 341(26): 1986-95.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro. Brasília, DF; 2018.
3. Arezes J, Nemeth E. Hcpidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol.* 2015; 37: 92-98.
4. Bueno S, Duch CR, Figueiredo MS. Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006; 28(4): 293-95.
5. Cançado RD, Guglielmi AC, Vergueiro CS, et al. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(4): 351-60.
6. Castilhos AC, Canci BT, Alves MK, Goulart KOB. Hereditary hemochromatosis: study of laboratory alterations related to polymorphism. *J Bras Patol Med Lab.* 2017; 53(4): 227-32.
7. Zamin JRI, de Mattos AA, de Mattos AZ, Migon E, Bica C, Alexandre COP. Prevalence of the hemochromatosis gene mutation in patients with nonalcoholic steatohepatitis and correlation with degree of liver fibrosis. *Arq Gastroenterol.* 2006; 43(3): 224-28.
8. Juzenas S, Kupčinskas J, Valantienė I, et al. Association of HFE gene C282Y and H63D mutations with liver cirrhosis in the Lithuanian population. *Medicina.* 2016; 52(5): 269-75.
9. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014 May; 20(18): 5442-60.
10. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hepcidin regulates hepcidin expression. *Nat Genet.* 2006; 38(5): 531.
11. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet.* 2003; 361(9358): 669-73.
12. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005; 122(5): 789-801.
13. Wallace DF, Summerville L, Crampton EM, Frazer DM, Anderson GJ, Subramaniam VN. Autosomal dominant iron overload due to a novel mutation of ferroportin1 associated with parenchymal iron loading and cirrhosis. *J Hepatol.* 2004; 40(4): 710-13.
14. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet.* 2003; 34(1): 97.
15. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2383-97.
16. Lebrón JA, Bennett MJ, Vaughn DE, et al. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell.* 1998; 93(1): 111-23.
17. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004; 113(9): 1271-76.

18. Falzacappa MVV, Spasic MV, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*. 2007; 109(1): 353-58.
19. Troadec MB, Courselaud B, Détivaud L, et al. Iron overload promotes cyclin D1 expression and alters cell cycle in mouse hepatocytes. *J Hepatol*. 2006; 44(2): 391-99.
20. Delima RD, Chua ACG, Timitz-Parker JEE, et al. Disruption of hemochromatosis protein and transferrin receptor 2 causes iron-induced liver injury in mice. *Hepatology*. 2012; 56(2): 585-93.
21. Fleming RE, Migas MC, Holden CC, et al. Transferrin receptor 2: continued expression in mouse liver in the face of iron overload and in hereditary hemochromatosis. *Proc Nat Acad Sci*. 2000; 97(5): 2214-19.
22. Roetto A, Totaro A, Piperno A, et al. New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood*. 2001; 97(9): 2555-60.
23. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007; 18(7): 2569-78.
24. Jacolot S, Le Gac G, Scotet V, et al. HAMP as a modifier gene that increases the phenotypic expression of the HFE pC282Y homozygous genotype. *Blood*. 2004; 103(7): 2835-40.
25. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006; 108(9): 3204-09.
26. Wallace DE, Summerville L, Crampton EM, Frazer DM, Anderson GJ, Subramaniam VN. Combined deletion of Hfe and transferrin receptor 2 in mice leads to marked dysregulation of hepcidin and iron overload. *Hepatology*. 2009; 50(6): 1992-2000.
27. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306(5704): 2090-93.
28. Siddique A, Kowdley KV. The iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(8): 876-93.
29. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radic Biol Med*. 2002; 32(9): 833-40.
30. Gallego CJ, Burt A, Sundaresan AS, et al. Penetrance of hemochromatosis in HFE genotypes resulting in p.Cys282Tyr and p.[Cys282Tyr];[His63Asp] in the eMERGE network. *Am J Hum Genet*. 2015; 97(4): 512-20.
31. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med*. 1999; 341(10): 718-24.
32. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I – like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996; 13(4): 399.
33. Roetto A, Totaro A, Cazzola M, et al. Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am J Hum Genet*. 1999; 64(5): 1388-93.
34. Schinoni MI. Fisiologia hepática. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008; 76(2).
35. Triviño T, Abib SCV. Anatomia cirúrgica do fígado. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2003.
36. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem*. 2000; 275(4): 2247-50.
37. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6: 425-56.
38. Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, et al. HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95(5): 2492-97.
39. Santos M, Schilham MW, Rademakers LH, Marx JJ, de Sousa M, Clevers H. Defective iron homeostasis in beta 2-microglobulin knockout mice recapitulates hereditary hemochromatosis in man. *J Exp Med*. 1996; 184(5): 1975-85.
40. Nicolas G, Andrews NC, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin, a candidate modifier of the hemochromatosis phenotype in mice. *Blood*. 2004; 103(7): 2841-43.
41. Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, et al. Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis. *Hum Mol Genet*. 2003; 12(17): 2241-47.
42. Ehrlich R, Lemonnier FA. HFE — a novel nonclassical class I molecule that is involved in iron metabolism. *Immunity*. 2000; 13(5): 585-88.
43. Enns CA. Pumping iron: the strange partnership of the hemochromatosis protein, a class I MHC homolog, with the transferrin receptor. *Traffic*. 2001; 2(3): 167-74.
44. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload–related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358.3: 221-30.
45. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*. 2005; 352(17): 1769-78.
46. Phatak PD, Ryan DH, Cappuccio J, et al. Prevalence and penetrance of HFE mutations in 4865 unselected primary care patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 29(1): 41-47.
47. Wood MJ, Powell LW, Ramm GA. Environmental and genetic modifiers of the progression to fibrosis and cirrhosis in hemochromatosis. *Blood*. 2008; 111(9): 4456-62.
48. Atarashi M, Izawa T, Mori M, Inai Y, Kuwamura M, Yamate J. Dietary iron overload abrogates chemically-induced liver cirrhosis in rats. *Nutrients*. 2018; 10(10): 1400.

49. Olynyk JK, Pierre TG, Britton RS, Brunt EM, Bacon BR. Duration of hepatic iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: a new role for magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(4): 837.
50. Arezzini B, Lunghi B, Lungarella G, Gardi C. Iron overload enhances the development of experimental liver cirrhosis in mice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35(4): 486-95.
51. Mann J, Oakley F, Akiboye F, et al. Regulation of myofibroblast transdifferentiation by DNA methylation and MeCP2: implications for wound healing and fibrogenesis. *Cell Death Differ.* 2007; 14: 275-85.
52. Ramm GA, Crawford DHG, Powell LW, Walker NI, Fletcher LM, Halliday JW. Hepatic stellate cell activation in genetic haemochromatosis: lobular distribution, effect of increasing hepatic iron and response to phlebotomy. *J Hepatol.* 1997; 26(3): 584-92.
53. Stal P, Broomé U, Scheynius A, Befrits R, Hultcrantz R. Kupffer cell iron overload induces intercellular adhesion molecule-1 expression on hepatocytes in genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1995; 21(5): 1308-16.
54. Pietrangelo A, Gualdi R, Casalgrandi G, Montosi G, Ventura E. Molecular and cellular aspects of iron-induced hepatic cirrhosis in rodents. *J Clin Invest.* 1995; 95(4): 1824-31.
55. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004; 127(6): 1704-13.
56. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2010; 138(3): 905-12.
57. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* 2006; 166(3): 294-301.

#### AUTOR CORRESPONDENTE

---

Taylla dos Santos Costa  0000-0002-9192-0384  
e-mail: taylla.costa13@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.