

# Nasljedna hemokromatoza - mogućnosti u dijagnostici i terapiji

---

Štimac, Davor; Milić, Sandra

Source / Izvornik: **Acta medica Croatica : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, 2003, 57, 237 - 240**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:193145>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# NASLJEDNA HEMOKROMATOZA — MOGUĆNOSTI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI

DAVOR ŠTIMAC i SANDRA MILIĆ

Gastroenterološki odjel, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Nasljedna hemokromatoza je poremećaj metabolizma željeza u kojem povećana apsorpcija željeza dovodi do njegova prekomjernog odlaganja u parenhimnim organima s posljedičnim oštećenjem tkiva i funkcija organa. Ustanovljavanje gena za hemokromatozu (HFE gen) i njegovih mutacija te poznavanje fiziologije i patofiziologije hemokromatoznog proteina obogatilo je naše razumijevanje nasljedne hemokromatoze. Ova dostignuća omogućit će populacijsko probiranje s pravovremenim otkrivanjem asimptomatskih bolesnika, a rano liječenje venepunkcijom sprječat će razvoj kliničkih manifestacija bolesti.

**Ključne riječi:** nasljedna hemokromatoza, HFE gen

**Adresa autora:** Prof. dr. sc. Davor Štimac  
Gastroenterološki odjel, Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka  
51000 Rijeka, Hrvatska  
Tel. 051 65 81 22; faks: 051 65 88 26; E-mail: davor.stimac@ri.hinet.hr

... s vremena na vrijeme taj 28-godišnji dijabetičar dolazio je u bolnicu i bio sam zgranut brončanom bojom njegove kože i gotovo crnom bojom njegova penisa.....

... na obdukciji čitava površina jetre bila je zrnata, jednolične sivo-žučkaste boje, tako čvrsta da je sprječavala prodiranje prstom. Pod skalpelom se čulo pucketanje, a površina uz rez bila je zrnata umjesto glatka...

Trousseau, 1865.

Hemokromatoza je poremećaj metabolizma željeza u kojem povećana apsorpcija željeza dovodi do njegova prekomjernog odlaganja u parenhimnim organima, u prvom redu u jetri, gušterači, srcu i hipofizi s posljedičnim oštećenjem tkiva i funkcijskom insuficijencijom, posebno jetre, gušterače, srca, kože i hipofize (1, 2). Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem poremećaja sprječavaju se ireverzibilna oštećenja organa kao što su ciroza jetre, a time i nastanak hepatocelularnog karcinoma, šećerna bolest, artropatija, kardiomiopatija, tamna pigmentacija kože i infertilitet, a preživljenje je jednako onom za zdravu populaciju (1, 2).

Prvi slučaj hemokromatoze opisao je Trousseau 1865. godine, a 1889. godine von Recklinghausen prvi upotrebljava termin hemokromatoza. Sheldon je 1935. godine utvrdio nasljednost bolesti. Godine 1976. Simon i suradnici potvrđuju gensko porijeklo bolesti i povezanost s HLA-A3 regijom. Feder i suradnici su 1996. godine ustanovili gen za hemokromatozu (HFE gen) (1).

S obzirom na način nastajanja postoji nasljedna (NH) ili genetska hemokromatoza za koju je poznato da je uzrokovana mutacijama HFE gena i stečena hemokromatoza koja je nastala taloženjem željeza i oštećenjem tkiva zbog drugih bolesti (2, 3). Stečeni poremećaji taloženja željeza u parenhimnim organima mogu dovesti do iste kliničke slike i pa-

Tablica 1.  
Podjela hemokromatoza

|  |
|--|
| Nasljedna hemokromatoza  |
| Tip I–vezana uz HFE gen  |
| Tip II–nevezana uz HFE gen–juvenilna hemokromatoza   |
| Tip III–vezana uz mutaciju gena za transferinski receptor 2  |
| Tip IV–vezana uz mutaciju gena za feroportin   |
| Stečena hemokromatoza  |
| Talasemija major   |
| Sideroblastična anemija  |
| Hemolitička anemija  |
| Prekomjerno uzimanje željeza (ishrana, transfuzije)  |
| Kronične jetrene bolesti (kronični C hepatitis, alkoholna bolest jetre, NASH, porphyria cutanea tarda) |
| Dugotrajna hemodijaliza  |
| Ostalo (aceruloplazminemija, kongenitalna atransferinemija)  |

toloških promjena kao i NH. Podjela NH i stečene hemokromatoze prikazana je u tablici 1 (4).

Gen za NH lokaliziran je na kraćem kraku kromosoma 6 (6p21. 3). Do danas je poznato trideset i

sedam alelskih varijanti HFE gena, ali od toga samo su tri povezane s bolešću. U tim mutacijama došlo je ili do zamjene aminokiseline cisteina s tirozinom na mjestu 282 (C282Y) u petlji  $\alpha 3$ , zamjene histidina s asparaginom na mjestu 63 u petlji 1 (H63D) ili do zamjene serina s cisteinom na mjestu 65 (S65C), što dovodi do stvaranja promijenjenog hemokromatoznog proteina. Povezanost između HFE proteina i staničnog metabolizma željeza je stvaranje kompleksa HFE proteina s transferinskim receptorom (TfR). Ta spoznaja potaknula je mnoga istraživanja učinka HFE proteina na preuzimanje željeza posredovanog pomoću TfR i staničnog statusa željeza (5–7).

NH je jedna od najčešćih autosomno recesivnih bolesti u europskoj populaciji (4, 5). Niz populacijskih preglednih studija pokazao je da prevalencija oboljelih iznosi 1/300 do 1/700 (5, 6). Novije studije pokazuju da je takva učestalost prisutna u zemljama sjeverozapadne Europe, a smanjuje se prema jugoistoku Europe (5, 6). Najvjerojatnije su se neke od tih mutacija izvorno pojavile u starih Kelta i migracijama širile Europom (6) Na temelju arheoloških, povijesnih i lingvističkih spoznaja pretpostavlja se da se Kelti u prvoj polovici IV. stoljeća p.n.e. doseljavaju na pojedina područja današnje Hrvatske, tako da možemo očekivati mutacije HFE gena i u hrvatskoj populaciji (6).

Bolesnici s NH su u 60–100% slučajeva homozigoti za mutaciju C282Y na oba alela ili kombinirani heterozigoti za C282Y mutaciju na jednom alelu i H63D mutaciju na drugom alelu. Homozigota za mutaciju H63D na oba alela približno je oko 1%. Treća mutacija S65C otkrivena je nedavno i povezuje se s blažim oblikom bolesti (8). Ostale mutacije povezane s NH još se istražuju.

Kliničke manifestacije bolesti vezane su uz organ koji je zahvaćen, a javljaju se u dobi od 40 do 50 godina. Jetra je obično prvi, ali i uvijek zahvaćeni organ. Fizikalni nalazi uključuju hepatomegaliju, a mogu biti prisutni i znakovi dekompenzacije jetrene ciroze. Prevalencija dijabetesa u bolesnika s NH je oko 50–60%. Tamna pigmentacija kože je, pored ranije navedenih, jedan od klasičnih znakova NH. U 20–25% bolesnika s NH artropatija može biti jedan od ranih znakova bolesti. Karakterizirana je najčešće promjenama u drugom i trećem metakarpofalangealnom zglobo, a rjeđe može nastupiti hondrokalci- noza i sl. Gubitak libida i impotencija te posljedični infertilitet u muškaraca nastaju u 40% bolesnika zbog hipogonadotropnog hipogonadizma. Srčane manifestacije uključuju kardiomiopatiju, atrijske i ventrikulske aritmije te kongestivno srčano zatajenje (9–13).

Identifikacija bolesnika s NH u asimptomatskoj fazi i započinjanje pravodobne odgovarajuće terapije sprječava razvoj klinički manifestne bolesti. Postavljanje dijagnoze NH mora se razmatrati u svake odrasle osobe koja se prikazuje nespecifičnim simptomima poput slabosti, malaksalosti, letargije, astenije, artralgijske. Posljednjih godina, od otkrića HFE gena, ustanovljavaju se asimptomatski bolesnici obiteljskim i populacijskim probirom (14–16).

Analiza mutacija HFE gena promijenila je dijagnostički algoritam za NH, čime je poraslo zanimanje za probir populacije, a time i ranu dijagnozu bolesti i odgovarajuću terapiju. Ne treba zanemariti poremećaje laboratorijskih parametara poput povišenih jetrenih enzima, povišenih vrijednosti serumskog željeza, ukupnog kapaciteta vezanja željeza (engl. TIBC), izračuna zasićenja transferina (željezo/TIBC $\times 100\%$ ) te feritina koji mogu ukazivati na postojanje bolesti (17) (tablica 2). S obzirom na kliničku sliku i promijenjene laboratorijske nalaze nužno je provesti analizu HFE mutacija. Najranija fenotipska odlika NH je saturacija transferina veća od 45% (17, 18). Dosadašnje studije pokazuju da kombinacija povišene razine saturacije transferina i povišenog feritina ima 93%–tnu osjetljivost za NH (17). Ako je ispitanik homozigot za C282Y ili složeni heterozigot (C282Y/H63D), mlađi od 40 godina, s razinom feritina manjom od 1000 ng/ml i normalnim vrijednostima jetrenih enzima bez hepatomegalije, nema potrebe za biopsijom i određivanjem indeksa željeza u jetri pa se može započeti s terapijskim venepunkcijama (19–21). Analiza mutacija HFE gena iznimno je korisna kada nije jasno ima li bolesnik jetrenu bolest s povišenim vrijednostima serumskog željeza ili bolesnik ima NH uz povišene nalaze jetrenih enzima (20).

Obiteljski probir je važan i nužan u homozigota i složenih heterozigota. U bolesnika koji su homozigoti za C282Y ili složeni heterozigoti (C282Y/H63D) među braćom i sestrama nema potrebe za biopsijom jetre ako se ne sumnja na postojanje i druge jetrene bolesti već treba započeti terapijom. Ako je bračni partner homozigota C282Y heterozigot za C282Y postoji 50%–tna mogućnost da dijete bude homozigotno za C282Y (21–23). Dijagnostički i terapijski algoritam prikazan je u sl. 1.

Biopsija jetre je nužna za patohistološku analizu tkiva i mjerenje koncentracije te ustanovljavanje indeksa željeza, a za određivanje i lokalizaciju tkivnog željeza rabi se Perlovo berlinsko modriilo (20).

Tablica 2.  
Laboratorijski nalazi u bolesnika s nasljednom hemokromatozom

|                                 | Simptomatski | Asimptomatski    |
|---------------------------------|--------------|------------------|
| Fe ( $\mu\text{mol/L}$ )        | 32–54        | $\uparrow$ ili N |
| TIBC (mol/L)                    | 36–54        | $\uparrow$ ili N |
| TS=Fe/TIBC $\times 100$ (%)     | 50–100       | $\uparrow$ ili N |
| Feritin ( $\mu\text{g/L}$ )     | 500–6000     | <500             |
| Fe u jetri ( $\mu\text{g/g}$ )* | 3000–18000   | 300–3000         |
| Jetreni indeks Fe               | >2           | <2               |
| PH jetre (Perls)                | 3+, 4+       | 1+, 2+           |

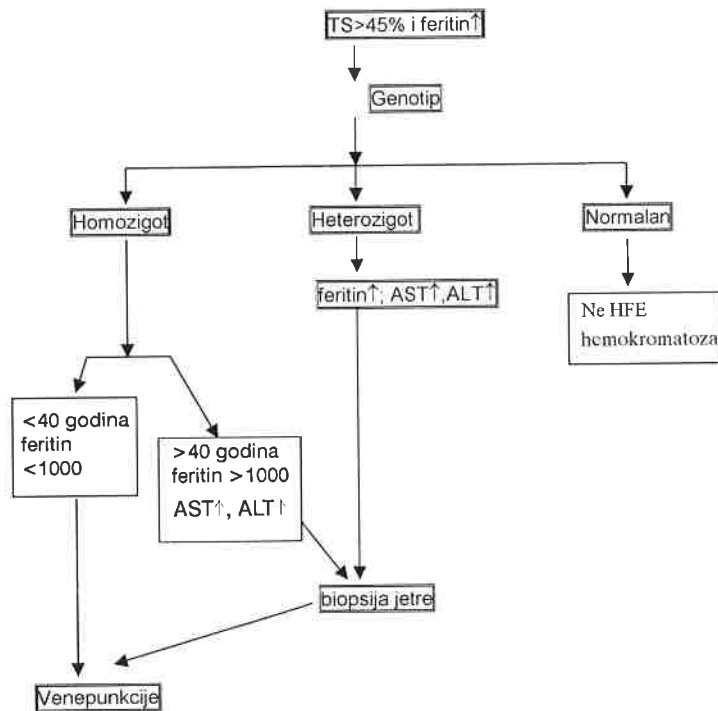
\* suha težina jetre

Sl. 1. D

Kao o  
magneis  
rane tom

Liječe  
ljezu u c  
uz redov  
čekku se  
hematolo  
uz redov  
od 50 n  
Slijede v  
bolesnika  
se terapi  
nastajanj  
ireverzibil  
lesnici in  
pulacija  
se u bol  
u osoba  
noj fazi j  
topna tra

Ustan  
poznavat  
toznog p  
Ta će do  
pravodok  
bolesnika  
razvoj ra  
(26, 27).  
nje muta  
dijagnost  
terapije



Bacon BR, Gastroenterology, 2001

Sl. 1. Dijagnostički i terapijski algoritam

Kao dijagnostička metoda za NH može se rabiti magnetska rezonancija za razliku od kompjuterizirane tomografije (20).

Liječenjem NH nastoji se odstraniti suvišno željezo u organizmu, a to se postiže venepunkcijama uz redovito praćenje terapijskog odgovora. U početku se venepunkcije provode jednom tjedno dok hematokrit ne dostigne vrijednost od 0,37, a potom, uz redovito praćenje, do vrijednosti feritina manje od 50 ng/l i zasićenja transferina manje od 50%. Slijede venepunkcije održavanja koje su u većine bolesnika dovoljne svaka 2–3 mjeseca. Pravodobnom se terapijom može spriječiti razvoj ciroze, a time i nastajanje hepatocelularnog karcinoma, ali i ostalih ireverzibilnih oštećenja organa. U tom će slučaju bolesnici imati normalni životni vijek kao i zdrava populacija. Kelat za željezo, deferoksamin, primjenjuje se u bolesnika sa srčanim manifestacijama bolesti i u osoba koje ne podnose venepunkcije. U terminalnoj fazi jetrene bolesti jedini terapijski izbor je ortotopna transplantacija jetre (21–25).

Ustanovljavanje HFE gena i njegovih mutacija te poznavanje fiziologije i patofiziologije hemokromatoznog proteina obogatilo je naše razumijevanje NH. Ta će dostignuća omogućiti populacijsko probiranje pravodobnim otkrivanjem milijuna asimptomatskih bolesnika, a rano liječenje venepunkcijom spriječit će razvoj ranije navedenih kliničkih manifestacija bolesti (26, 27). U eri genetskog inženjeringa ustanovljavanje mutacija HFE gena omogućuje ne samo točnije dijagnosticiranje bolesti i nego i mogućnost genske terapije (27).

## L I T E R A T U R A

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W. A novel MHC class I-like is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399–408.
2. Beutler E, Felitti V, Ho Nj, Gelbart T. Relationship of body iron stores to levels of serum ferritin, serum iron, unsaturated iron binding capacity and transferrin saturation patients with iron storage disease. *Acta Haematol* 2002; 107: 145–9.
3. Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2181–6.
4. Adams PC. Is there a threshold of hepatic iron concentration that leads to cirrhosis in C282Y hemochromatosis? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 567–9.
5. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 193–206.
6. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJH. Geography of the HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test* 2000; 4: 183–98.
7. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, Britton RS, Wolff RK. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 953–62.
8. Adams PC, Chakrabarti S. Genotypic/phenotypic correlations in genetic hemochromatosis: evolution of diagnostic criteria. *Gastroenterology* 1998; 114: 319–32.
9. Stewart S, Jones D, Day CP. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol Med* 2001; 7: 408–13.

10. Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Baldus WP i sur. Prevalence and clinical significance of HFE gene mutations in patients with iron overload. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2910-14.
11. Jorquera F, Dominguez A, Diaz Golpe V i sur. C282Y and H63D mutations of the haemochromatosis gene in patients with iron overload. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 293-302.
12. Bathum L, Christiansen L, Nybo H i sur. Association of mutations in the hemochromatosis gene with shorter life expectancy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2441-4.
13. Laurent E, Rodriguez M, Gonzalez S i sur. HFE gene mutations in alcoholic and virus-related cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1016-21.
14. Cardoso CS, Oliveira P, Porto G i sur. Comparative study of the two more frequent HFE mutations (C282Y and H63D): significant different allelic frequencies between the North and South of Portugal. *Eur J Hum Gen* 2001; 9: 843-5.
15. Nielsen P, Carpinterio S, Fischer R, Cabeda JM, Porto G, Gabbe EE. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the gene in patients with hereditary haemochromatosis and in control subjects from Northern Germany. *Br J Haematol* 1998; 103: 842-5.
16. Moirand R, Deugnier Y, Brissot P. Haemochromatosis and HFE gene. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62: 403-9.
17. Moirand R, Jouanolle A, Brissot P, Le Gall J, David V, Deugnier Y. Phenotypic expression of HFE mutations: A French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116: 372-7.
18. Pietrangelo A. Iron, friend or foe? »Freedom« makes the difference. *J Hepatol* 2000; 32: 862-3.
19. Pounder R. Genetic haemochromatosis. *Lancet* 1997; 349: 1688-93.
20. Powell LW, George K, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 925-31.
21. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. Genetics of iron storage and hemochromatosis. *Drug Met Disp* 2001; 29: 495-9.
22. Camaschella C, Roetto A, Cicilano M i sur. Juvenile and adult hemochromatosis are distinct genetic disorders. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 371-5.
23. Burt MJ, George PM, Upton JD i sur. The significance of haemochromatosis gene mutations in the general population: implications for screening. *Gut* 1998; 43: 830-6.
24. Bell H, Berg JP, Undlien DE i sur. The clinical expression of hemochromatosis in Oslo, Norway. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1301-7.
25. Brissot P, Moirand R, Guyader D, Loreal O, Turlin B, Deugnier Y. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *J Hepatol* 1998; 28: 14-8.
26. Brissot P, Moirand R, Jouanolle A i sur. A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as »genetic hemochromatosis« on »classical« phenotypic criteria. *J Hepatol* 1999; 30: 588-93.
27. Cassanelli S, Pignatti E, Montosi G i sur. Frequency and biochemical expression of C282Y-H63D hemochromatosis (HFE) gene mutations in the healthy adult population in Italy. *J Hepatol* 2001; 34: 523-8.
28. Adams PC. Population screening for hemochromatosis—are we finding people with a disease or a biochemical curiosity? *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 89-94.
29. Schylski ML. Inherited metabolic disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 299-306.

## S U M M A R Y

### HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS — DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC OPTIONS

D. ŠTIMAC and S. MILIĆ

*Department of Gastroenterology, University Department of Medicine, Rijeka University Hospital Center, Rijeka, Croatia*

Hereditary hemochromatosis is an autosomal recessive disorder resulting in iron overload. A progressive increase in total body iron stores leads to deposition of iron in parenchymal organs and to subsequent damage to these organs. The identification of the HFE gene and its mutations has stimulated much additional interest in this under-recognized but evidently treatable chronic disease. The goal for diagnosing the disease is to identify presymptomatic patients who will respond more favorably to phlebotomy which may prevent future chronic disease.

**Key words:** hereditary hemochromatosis, HFE gene