

# Hemokromatoza

---

Jankov, Katja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:442400>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katja Jankov**

# **Hemokromatoza**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA:**

**RES** - retikuloendotelni sustav

**Fe<sup>3+</sup>** - oksidirani oblik željeza

**Fe<sup>2+</sup>** - reducirani oblik željeza

**DMT1** - divalentni transporter metala 1 (engl. *divalent metal-ion transporter 1*)

**FPN1** - ferroportin 1 (engl. *ferroportin 1*)

**TSAT** - saturacija transferina (engl. *transferrin saturation*)

**TfR1** - transferinski receptor 1 (engl. *transferrin receptor 1*)

**TfR2** - transferinski receptor 2 (engl. *transferrin receptor 2*)

**HFE** - engl. *high Fe<sup>2+</sup>*

**MHC-I** - glavni histokompatibilni kompleks tipa 1 (engl. *major histocompatibility complex type 1*)

**BMP** - koštani morfogeni protein (engl. *bone morphogenetic protein*)

**ALK3** - kinaza 3 nalik aktivin receptoru (engl. *activin receptor-like kinase 3*)

**HH** - hereditarna hemokromatoza (engl. *hereditary hemochromatosis*)

**HLA** - humani leukocitni antigeni (engl. *human leukocyte antigens*)

**HH1** - hereditarna hemokromatoza tip 1

**JH** - juvenilna hemokromatoza (hemokromatoza tip 2)

**HH2A** - hereditarna hemokromatoza tip 2A

**HH2B** - hereditarna hemokromatoza tip 2B

**HH3** - hereditarna hemokromatoza tip 3

**HH4** - hereditarna hemokromatoza tip 4

**SLC40A1** - engl. *solute carrier family 40 member 1*

**NBTI** - željezo koje nije vezano za transferin (engl. *non transferrin bound iron*)

**ROS** - reaktivne vrste kisika (engl. *reactive oxygen species*)

**HCC** - hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*)

**NAFLD** - nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*)

**DM2** - šećerna bolest tipa 2 (engl. *type 2 diabetes mellitus*)

**CPPD** - bolest taloženja kristala dihidrata kalcijeva pirofosfata, pseudogiht (engl. *calcium pyrophosphate deposition disease*)

**KKS** - kompletna krvna slika

**UIBC** - nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. *unsaturated iron binding capacity*)

**TIBC** - ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *total unsaturated iron binding capacity*)

**ALT** - alanin aminotransferaza

**AST** - aspartat aminotransferaza

**RT-PCR** - polimeraza lančane reakcije u stvarnom vremenu (engl. *real-time polymerase chain reaction*)

**HIC** - koncentracija željeza u jetri (engl. *hepatic iron concentration*)

**HII** - indeks željeza u jetri (engl. *hepatic iron index*)

**MRI** - magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging*)

**CT** - kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

**NSAIDs** - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

**EASL** - Europska asocijacija za istraživanje bolesti jetre (engl. *The European Association for the Study of the Liver*)

## SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD: HOMEOSTAZA ŽELJEZA U ORGANIZMU .....	1
1.1. Metabolizam željeza.....	1
1.2. Hormonska regulacija ravnoteže željeza.....	2
1.3. Unos i gubitak željeza .....	3
2. KLASIFIKACIJA HEMOKROMATOZE.....	4
3. EPIDEMIOLOGIJA .....	5
4. ETIOPATOGENEZA .....	8
5. KLINIČKA SLIKA .....	11
6. DIJAGNOSTIKA .....	15
7. LIJEČENJE .....	22
7.1. Liječenje hereditarne hemokromatoze .....	22
7.2. Liječenje sekundarne hemokromatoze .....	24
7.3. Dodatne terapijske opcije .....	25
8. ZAKLJUČAK .....	26
9. ZAHVALE .....	28
10. LITERATURA .....	29
11. ŽIVOTOPIS .....	37

# SAŽETAK

## Hemokromatoza

Katja Jankov

Hemokromatoza je bolest obilježena pretjeranim nakupljanjem željeza u parenhimskim organima s posljedičnim oštećenjem tih organa. Primarna (hereditarna) hemokromatoza je najčešća metabolička genetska bolest u Europi. Najčešći oblik bolesti je tip 1 koji nastaje zbog homozigotne C282Y ili složene heterozigotne C282Y/H63D mutacije *HFE* gena. Ostale tipove hereditarne hemokromatoze uzrokuju mutacije gena *HJV*, *HAMP*, *TRF2* i *SLC40A1*. Sekundarna hemokromatoza nastaje zbog nasljednog ili stečenog poremećaja eritropoeze te kao posljedica liječenja tih poremećaja kroničnim transfuzijama krvi. Kliničke manifestacije hemokromatoze su varijabilne, a bolest može biti dugo asimptomatska. Prvi simptomi se najčešće javljaju između 40. i 50. godine kada nastupa oštećenje jetre, srca, gušterače, hipofize, zglobova i spolnih organa, te se očituju umor, hepatomegalija, hiperpigmentacija kože, kardiomiopatija, aritmije, bolovi u zglobovima, šećerna bolest tipa 2, hipogonadizam i u težim oblicima ciroza jetre. Povišena vrijednost feritina i saturacija transferina >45% je indikacija za genetsko testiranje na najčešće mutacije koje uzrokuju hereditarnu hemokromatozu. Magnetska rezonanca se koristi za potvrdu dijagnoze i procjenu količine željeza u organima. Pacijente s cirozom jetre potrebno je redovito kontrolirati kako bi se prevenirale komplikacije te dijagnosticirao hepatocelularni karcinoma u ranom stadiju. Hereditarna hemokromatoza se liječi terapijskim venepunkcijama a sekundarna hemokromatoza kelatorima željeza. Preživljenje bolesnika s hemokromatozom bez razvijene ciroze jetre je isto kao u općoj populaciji, a smanjeno ako imaju cirozu jetre. Cilj ovog rada je sažimanje smjernica i pregledna sinteza spoznaja o epidemiologiji, etiopatogenezi, kliničkoj slici, dijagnostici te liječenju primarne i sekundarne hemokromatoze.

**Ključne riječi:** hemokromatoza, hepcidin, feritin, saturacija transferina

## SUMMARY

### Hemochromatosis

Katja Jankov

Hemochromatosis is a disease characterized by excessive accumulation of iron in parenchymal organs, resulting in organ damage. Primary (hereditary) hemochromatosis is the most common metabolic genetic disease in Europe. The most common form of the disease is type 1, which occurs due to homozygous C282Y or compound heterozygous C282Y/H63D mutations in the *HFE* gene. Other types of hereditary hemochromatosis are caused by mutations in the *HJV*, *HAMP*, *TRF2*, and *SLC40A1* genes. Secondary hemochromatosis occurs due to inherited or acquired disorders of erythropoiesis, as well as a result of treatment for these disorders with chronic blood transfusions. The clinical manifestations of hemochromatosis are variable, and the disease can be asymptomatic for a long time. The first symptoms usually appear between the ages of 40 and 50 when liver, heart, pancreas, pituitary gland, joint, and sexual organ damage occurs. Symptoms include fatigue, hepatomegaly, skin hyperpigmentation, cardiomyopathy, arrhythmias, joint pain, type 2 diabetes, hypogonadism, and, in severe cases, liver cirrhosis. Elevated ferritin levels and transferrin saturation >45% indicate the need for genetic testing for the most common mutations causing hereditary hemochromatosis. Magnetic resonance imaging is used to confirm the diagnosis and assess the amount of iron in the organs. Patients with liver cirrhosis need regular monitoring to prevent complications and detect hepatocellular carcinoma at an early stage. Hereditary hemochromatosis is treated with therapeutic phlebotomies, while secondary hemochromatosis is treated with iron chelators. The survival of patients with hemochromatosis without liver cirrhosis is the same as in the general population but reduced if they have liver cirrhosis. The aim of this paper is to summarize the guidelines and provide an overview of the epidemiology, etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of primary and secondary hemochromatosis.

**Key words:** hemochromatosis, hepcidin, ferritin, transferrin saturation



# 1. UVOD: HOMEOSTAZA ŽELJEZA U ORGANIZMU

Željezo je jedan od esencijalnih elemenata u tragovima. Do suviška željeza može doći zbog nasljednih pogrešaka metabolizma željeza (npr. hemokromatoza, aceruloplazminemija), smanjenog izlučivanja (npr. bilijarna opstrukcija), zatajenja bubrega, kroničnih transfuzija krvi, povećanog unosa prehranom (npr. Bantu-sideroza) (1).

Organizam odrasle osobe sadrži oko 4 grama željeza. Željezo je ključno za eritropoezu i stanično disanje. Najveći dio željeza (65%) u tijelu čovjeka se nalazi u hemoglobinu, a manji dio (2-5%) je u sastavu mioglobina i enzima (npr. katalaza, peroksidaza i citokrom-oksidaža). Ostatak željeza (30%) se pohranjuje u hepatocitima i stanicama retikuloendotelnog sustava (RES) u obliku feritina. Osim što služi kao zaliha željeza, feritin je protein akutne faze upale te je povišen u upalnim stanjima. Željezo se može brzo otpustiti iz feritina u slučaju potrebe. Zalihe količine željeza u tijelu se određuju mjerenjem koncentracije feritina u krvi. Hemosiderin nastaje pri velikom suvišku željeza u tijelu. To je netopljiv spoj koji se nakuplja, najčešće stanicama jetre, kože, gušterače i srca te ih oštećuje (2).

## 1.1. Metabolizam željeza

Apsorpcija željeza se odvija u početnom dijelu probavnog trakta. Započinje u želucu gdje se željezo iz hrane reducira iz  $Fe^{3+}$  u  $Fe^{2+}$ . Enzim citokrom B, koji se nalazi na četkastoj prevlaci sluznice dvanaesnika, katalizira redukciju željezo. Najviše željeza se apsorbira u dvanaesniku i početnom dijelu jejunuma. Kroz apikalnu membranu željezo se apsorbira u  $Fe^{2+}$  obliku pomoću prijenosnika DMT1 (engl. *divalent metal-ion transporter 1*). Kada željezo uđe u enterocite, dio željeza se oksidira u  $Fe^{3+}$  te se pohranjuje u obliku feritina. Ostatak reduciranog željeza, prelazi bazolateralnu membranu enterocita pomoću prijenosnika feroportina 1 (engl. *ferroportin 1*, FPN1). Željezo se u plazmi oksidira i veže se za apotransferin. Apotransferin s vezanim željezom se naziva transferin. Transferin je plazmatska bjelančevina koja prenosi željezo do ciljanih stanica. U fiziološkim uvjetima, na 30% vezanih mjesta transferina je vezano željezo (izražava se kao saturacija transferina). Saturacija transferina je važna za procjenu količine željeza u tijelu. Jedna molekula transferina veže dva atoma  $Fe^{3+}$ . Transferin se veže za membranske TfR1 (engl. *transferrin receptor 1*) i TfR2 (engl. *transferrin receptor 2*) receptore na ciljnim stanicama (hepatociti, prekursori eritrocita). Kompleks transferin-TfR ulazi u stanice endocitozom posredovanom klatrinom. U endosomu nastaje kiseli pH koji mijenja konformaciju transferina pa se željezo se oslobađa iz kompleksa s transferinom u endosomu i

preko DMT1 receptora izlazi iz endosoma. Željezo uneseno u stanice se odmah iskorištava za metabolizam stanice, a ako je u suvišku se pohranjuje kao feritin. Feritin se pohranjuje u lizosomima jer je otporan na djelovanje lizosomskih enzima. Oksidirano željezo se veže s protoporfirinom IX u mitohondrijima prekursora eritrocita pomoću enzima ferokelataze i sintetizira se hem. Četiri molekule hema vežu se s globinom i tvore hemoglobin. U RES se razgrađuju stari i abnormalni eritrociti. Hem se razgrađuje u biliverdin i  $Fe^{2+}$ , a globin se opet iskorištava za sintezu hemoglobina. Oslobođeno željezo izlazi iz makrofaga pomoću prijenosnika FPN1 i veže se za transferin u plazmi te pohranjuje kao feritin i hemosiderin (3).

## 1.2. Hormonska regulacija ravnoteže željeza

Fiziološki nadzor ravnoteže željeza održava se regulacijom njegove apsorpcije iz probavnog sustava. Ne postoji mehanizam pojačanog izlučivanja željeza pri njegovom suvišku. Regulacija homeostaze željeza u tijelu se provodi samo povećanjem ili smanjenjem apsorpcije. U zdravom organizmu se pri suvišku željeza, smanjuje njegova apsorpcija u probavnom sustavu, a pri manjku željeza, povećava se apsorpcija (2).

Hormon hepcidin je glavni regulator ravnoteže željeza u organizmu. Regulira količinu željeza koja će se apsorbirati iz probavnog sustava. Sintetizira se u jetri iz koje cirkulacijom dopijeva do ciljnih stanica (enterociti, hepatociti, makrofagi, poprečnoprugasti mišići, miociti...). Varijacije u tjelesnoj potražnji za željezom moduliraju ekspresiju hepcidina. Kada je unos ili zaliha željeza u organizmu normalna ili povišena, hepatociti pojačano sintetiziraju i luče hepcidin. Kada je unos ili zaliha željeza u organizam smanjena, sinteza hepcidina se smanjuje (4). Također, upalna stanja, infekcija, hipoksija i eritropoeza reguliraju sintezu i sekreciju hepcidina (5). Svaki proces koji oštećuje hepatocite, može dovesti do neravnoteže željeza u tijelu zbog smanjene sinteze hepcidina. Hepcidin se veže za FPN1 na ciljnim stanicama. Kompleks hepcidin-FPN1 se ubikvitinira i razgrađuje. Zbog razgradnje feroportina na enterocitima dolazi do smanjene apsorpcije željeza iz probavnog sustava. U makrofagima je onemogućen izlazak željeza van stanice te se tako onemogućuje recirkulacija željeza tijelom (3).

Pojačanu sintezu i lučenje hepcidina regulira bjelančevina HFE (engl. *high Fe<sup>2+</sup>*). HFE je membranski protein građen od 3 ekstracelularna dijela koji imaju sličnu građu kao MHC-I molekule (6). Veže se za beta-2-mikroglobilin na staničnoj membrani, ponajviše na stanicama jetre i probavnog trakta. HFE protein, zajedno s ostalim proteinima na staničnoj površini,

regulira količinu željeza u tijelu. Kompetitivno se veže za TfR1 onemogućavajući vezanje transferina na receptor i unos željeza u stanice. Sinteza hepcidina se odvija kada HFE protein nije vezan za TfR1, nego je vezan za druge proteine na površini stanice. Kada je HFE protein vezan za TfR1, onda se hepcidin ne sintetizira (7). Mehanizam djelovanja proteina HFE nije u potpunosti razjašnjen, no pretpostavlja se da djeluje preko signalnog puta BMP (engl. *bone morphogenetic protein*) stabilizirajući BMP-1 receptor ALK3 (engl. *activin receptor-like kinase 3*) na površini stanica zbog čega se povećava transkripcija hepcidina (8). Upalni citokini i hipoksija mogu aktivirati druge signalne puteve koji dovode do promjena u transkripciji hepcidina i posljedično njegovog pojačanog lučenja (9, 10).

### 1.3. Unos i gubitak željeza

U hrani koju svakodnevno unosimo najčešće se nalazi između 12 i 20 mg željeza. Od toga se apsorbira od 0,6 do 2,0 mg/dan, ovisno o tkivnim potrebama. Željezo prisutno u hrani se najčešće dijeli na hem i ne-hem željezo. Najviše željeza se apsorbira iz hrane životinjskog podrijetla, odnosno iz hemoglobina, mioglobina i mesa (željezo u obliku hema). Hrana biljnog podrijetla sadržava ne-hem željezo koje ima slabiju apsorpciju. Željezo se najbolje apsorbira natašte. Fitati, fosfati i tanin iz čaja stvaraju teško topive komplekse s ne-hem željezom te se zbog toga smanjuje njegova apsorpcija. Organske kiseline (askorbinska i limunska kiselina) i fruktoza olakšavaju apsorpciju ne-hem željeza zbog redukcije  $Fe^{3+}$  u  $Fe^{2+}$  (1). Hem željezo je zatvoreno unutar protoporfirinskog prstena i nije dostupno tvarima koje utječu na ne-hem željezo, stoga se hem željezo učinkovitije apsorbira i njegova apsorpcija ne ovisi toliko o sastavu prehrane (11).

Odrasla osoba preko gastrointestinalnog sustava dnevno izgubi oko 1 mg željeza ljuštenjem crijevnog epitela. Ženske osobe tijekom menstruacije dodatno izgube još 0,5 - 1,0 mg željeza, no to se nadoknađuje pojačanom apsorpcijom željeza unesenog hranom (12).

Osobe s hereditarnom hemokromatozom (HH) apsorbiraju dva puta više željeza (2 do 4 mg/dan) iz hrane, nego osobe koje ne boluju od HH. U jetrenim lizosomima osoba koje boluju od HH se nakuplja povećana količina feritina i slabo topljivog hemosiderina što uzrokuje hemosiderozu (2).

## 2. KLASIFIKACIJA HEMOKROMATOZE

Hemokromatoza je metabolička bolest obilježena pretjeranim nakupljanjem željeza u tkivima s posljedičnim oštećenja tih tkiva. Nastaje zbog mutacije jednog ili više gena koji su uključeni u metabolizam željeza. Može biti naslijeđena (primarna hemokromatoza) ili stečena (sekundarna hemokromatoza) bolest.

Primarna ili hereditarna hemokromatoza (HH) je uzrokovana mutacijama gena koje mogu biti naslijeđeni od roditelja ili nastati *de novo*. Među primarnim hemokromatozama razlikujemo četiri tipa: tip 1, tip 2, tip 3 i tip 4. Geni koji uzrokuju HH se dijele na *HFE* (engl. *Homeostatic Iron Regulator*) i ne-*HFE* gene. Ne-*HFE* geni su *HJV*, *HAMP*, *TER2* i *SLC40A1* (13).

Tablica 1. Podjela hereditarne hemokromatoze. Preuzeto i prilagođeno prema Girelli i sur., 2022 (14)

Tip	Gen	Položaj na kromosomu	Vrsta nasljeđivanja
1	HFE	6p21.3	autosomno-recesivno
2A	HJV	1p21	autosomno-recesivno
2B	HAMP	19q13	autosomno-recesivno
3	TFR2	7q22	autosomno-recesivno
4A i 4B	SLC40A1	2q32	autosomno-dominantno

### 3. EPIDEMIOLOGIJA

HH je najčešća metabolička genetska bolest u Europi. Najveća incidencija HH je u zemljama sjeverne Europe (15). Najveća prevalencija HH je u osoba irskog i skandinavskog, a najmanja u osoba afričkog podrijetla (15). Pretpostavlja se da je prevalencija HH povezane s mutacijom *HFE* gena u Europi, Ujedinjenim Američkim Državama i Australiji približno 1 slučaj na 200 do 400 osoba (17). Osobe bijele rase koje nisu sjevernoeuropskog podrijetla, poput osoba istočnoeuropskog ili mediteranskog podrijetla, imaju nižu prevalenciju HH povezane s *HFE* mutacijom (16).

Dokazano je da je C282Y mutacija nastala 4000 godine pr. Kr. zbog mutacije na 6. kromosomu koji nosi HLA-A3 i HLA-B7 gene. Ova mutacija se često naziva Keltskom mutacijom jer je podrijetlom od keltske populacije iz centralne Europe. Mutacija se proširila na zapad i sjever Europe zbog migracija stanovništva i protektivnog učinka mutacije od razvitka sideropenične anemije. Pretpostavlja se da su Vikinške migracije uvelike pridonijele rasprostranjenosti C282Y mutacije po Europi (18). Nagađa se da su osobe s HH tijekom Velike gladi u Irskoj i bubonske kuge diljem Europe imale biološku prednost i bolje preživljenje. Migracije europskog stanovništva u Sjevernu Ameriku, Australiju i Južnu Afriku su dovele do rasprostranjenosti HH unutar ovih područja (16).

Simon i sur. su 1976. objavili istraživanje u kojem su dokazali da je frekvencija HLA-A3 i HLA-B14 antigena veća u osoba koje boluju od idiopatske (danas hereditarne) hemokromatoze nego u kontrolnoj skupini (zdravi darivatelji krvi bez kliničkih manifestacija preopterećenja željezom). Time su uspjeli dokazati da je HH genetska bolest te da su geni odgovorni za bolest povezani sa histokompatibilnim genima (19).

1996. godine je otkriven i mapiran gen *HFE* na 6p21.3 koji je bio porijeklom identičan u 85% pacijenata koji boluju od HH. Opisane su dvije *missense* mutacije *HFE* gena (C282Y i H63D) koje su bile zaslužne za 88% slučajeva u 178 ispitivanih osoba (20).

Hanson i sur. su pokazali da frekvencija *HFE* genotipova u Europi među oboljelima od HH iznosi za: homozigota C282Y 75.40%, C282Y/divlji tip 3.92%, H63D/divlji tip 5.90%, homozigota H63D 1.60%, C282Y/H63D 5.8% i homozigota za divlji tip 7,40%. Prema tim podacima su procijenjene frekvencije *HFE* genotipa u općoj populaciji: homozigoti za C282Y 0.4%, C282Y/divlji tip 9.2%, H63D/divlji tip 21.6%, homozigoti za H63D 2.0%, heterozigoti za C282Y/H63D 1.8% i homozigoti za divlji tip 65.1%. Za opću populaciju Europe frekvencija

heterozigotnosti za C282Y mutaciju iznosi 9.2% dok je ta frekvencija 0.0% u Azijata, Indijaca i Afrikanaca. Učestalost nositelja H63D mutacije u Europljana je 22%. Procjenjuje se da 40 do 70% C282Y homozigota razvija klinički manifestnu HH (21).

2003. godine u Hrvatskoj je napravljeno istraživanje o prevalenciji C282Y, H63D i S65C mutacija u općoj populaciji. Na *HFE* mutacije su testirane osobe koje su bile kontrolna skupina (zdrave osobe bez znakova jetrene bolesti i anemije) u prijašnjim istraživanjima o HH. Od 200 ispitanika, 6.5% su bili C282Y heterozigoti, 24% H63D heterozigoti, 2.5% H63D homozigoti, 3.5% heterozigoti za S65C i 1% C282/H63D složeni heterozigoti; nije bio identificiran niti jedan C282Y homozigot. Prema ovim rezultatima, izračunata je frekvencija alela za hrvatsku populaciju: 3.3% za C282Y i 14.5% za H63D mutaciju. Izračunata prevalencija C282Y homozigota je 1:943, a heterozigota 1:16 (22).

U Hrvatskoj je 2011. godine je provedeno istraživanje na pacijentima sa sumnjom da boluju od HH. Ukupno 20% pacijenata je imalo genotip povezan s HH: homozigoti za C282Y 7.4%, složeni heterozigoti C282Y/H63D 6.3%, homozigoti za H63D 5.7% i složeni heterozigoti C282Y/S65C 0.6% (23).

Homozigotnost za mutaciju C282Y uzrokuje između 60% i 100% svih slučajeva HH u europskoj populaciji. Mutacija C282Y ima frekvenciju alela oko 5% u europskoj populaciji, a frekvencija alela se smanjuje od sjevera prema jugu Europe. Ta mutacija je manje učestala u ostatku svijeta. H63D mutacija je češća od C282Y mutacije te ima frekvenciju alela 14% u europskom stanovništvu. Također, ima veću geografsku distribuciju. U južnom dijelu Europe i Svijetu češći uzroci primarne hemokromatoze su ne-*HFE* mutacije. Patogene mutacije *HJV* i *TRF2* gena su prisutne u 1 osobi na 5-6 milijuna stanovnika. Patogena *HAMP* mutacija je još rjeđa. Najveće frekvencije patogene *SLC40A1* mutacije su u afričkoj populaciji (0.25%), a prisutne su u američkoj (0.039%), istočnoj-azijskoj (0.033%) i ne-finskoj europskoj (0.03%) populaciji (24).

U Kliničkom bolničkom centru Zagreb je od 2001. do 2021. godine registrirano 3832 pacijenta koji boluju od HH. U tablici 2. su prikazani podaci po genotipu gena *HFE* za mutacije p. H63D I p. C282Y (25).

Tablica 2. Podjela bolesnika po genotipu gena HFE za mutacije p. H63D i p. C282Y. Preuzeto uz dopuštenje prof. dr. sc. Sertić (25)

GENOTIP GENA <i>HFE</i>	BROJ BOLESNIKA
HH/YY	166
HD/CY	422
HH/CY	315
HD/CC	945
DD/CC	171
HH/CC	1813
ukupno (2001. - 2021.)	3832

## 4. ETIOPATOGENEZA

Danas razlikujemo četiri tipa hemokromatoze na temelju kliničkih, biokemijskih i genetskih karakteristika (13).

Primarne hemokromatoze tipa 1, tipa 2 i tipa 3 su autosomno-recesivne bolesti. Za kliničku manifestaciju autosomno-recesivnih bolesti oba alela moraju nositi mutaciju, odnosno osoba mora biti homozigot za mutirani gen da bi se bolest razvila. Najčešće su oba roditelja oboljele osobe nositelji jedne kopije mutiranog gena i ne pokazuju kliničke znakove bolesti. Primarna hemokromatoza tipa 4 je autosomno-dominantna bolest. Za razvoj autosomno-dominantne bolesti dovoljna je samo jedna kopija mutiranog alela, odnosno bolest se razvija i u heterozigota i homozigota. Oboljele osobe najčešće imaju jednog oboljelog roditelja (13).

Hemokromatoza tip 1 (HH1) je najčešći oblik bolesti. Prevalencija homozigota u sjevernoj Europi iznosi 1:200, a heterozigota 1:8. Nastaje zbog homozigotne ili složene heterozigotne mutacije u *HFE* genu na kromosomu 6p22. Najčešće (u 90% slučajeva) nastaje točkasta mutacija u kojoj nastaje translacija gvanina za adenin na 845. nukleotidu gena *HFE* (26). Zbog toga nastaje *missense* supstitucija aminokiseline tirozin (Tyr) za cistein (Cys) položaju 282 HFE proteina (C282Y mutacija). C282Y mutacija je prisutna u do 10% alela u općoj populaciji sjeverne Europe (27). Promijenjeni HFE protein se ne može vezati s beta-2-mikroglobulinom što onemogućuje prezentaciju HFE proteina na površini stanica (26).

U manjem broju slučajeva dolazi do točkaste mutacije koja dovodi do translacije nukleotida citozin za gvanin na 187. mjestu gena *HFE* (26). Zbog navedene mutacije nastaje supstitucija aminokiseline histidin (His) za aspartatnu kiselinu (Asp) na položaju 63 HFE proteina (H63D mutacija). Ova mutacija je prisutna u 30% alela opće populacije sjeverne Europe. Mutirani HFE protein se veže s beta2-mikroglobulinom i prikazuje na površini stanice, no promijenjena je njegova interakcija s TfR1, zbog čega dolazi do smanjene sinteze hepcidina. Složena heterozigotna mutacija koja dovodi do HH je C282Y/H63D (27).

Najrjeđi oblik točkaste mutacije gena *HFE* uzrokuje zamjenu nukleotida adenina za timin na 193. mjestu. Prilikom sinteze HFE proteina nastaje supstitucija serina (Ser) s cisteinom (Cys) na položaju 65 (S65C mutacija). Ova mutacija uzrokuje blagu kliničku sliku HH samo ako je prisutna u kombinaciji s C282Y mutacijom (28).

*HFE* gen kodira HFE protein koji je važan za regulaciju lučenja hepcidina. Nenormalna struktura proteina HFE dovodi do smanjenog lučenja hepcidina. Time se gubi signal za



smanjenje apsorpcije željeza iz probavnog puta, zbog čega se željezo nakuplja stanicama, ponajviše u hepatocitima i stanicama RES-a (3).

Hemokromatoza tip 2 ili juvenilna hemokromatoza (engl. *juvenile hemochromatosis*, JH) ima 2 podtipa. Podtip A (HH2A) nastaje zbog mutacije u *HJV* (engl. *hemojuvelin BMP co-receptor*) genu na kromosomu 1q21. Podtip B nastaje zbog mutacije u genu *HAMP* (engl. *hepcidin antimicrobial peptide*) na kromosomu 19q13 (29). Gen *HJV* kodira protein hemojuvelin koji se sintetizira u jetri, srcu i skeletnim mišićima. Hemojuvelin djeluje kao BMP koreceptor u BMP signalnom putu koji pozitivno regulira hepcidin čime se održava normalna razina željeza u tijelu (30). Podtip A je najčešće prisutan u osoba s talijanskim, grčim i kanadskim podrijetlom (31). Gen *HAMP* potiče sintezu proteina hepcidina. Kada je povišena koncentracija željeza u plazmi, željezo ulazi u stanice jetre što potiče sintezu hepcidina. Mutacija gena *HAMP* dovodi do sniženih vrijednosti hepcidina što uzrokuje pojačanu apsorpciju željeza iz probavnog sustava i pojačano otpuštanja željeza iz makrofaga. Ova mutacija je najčešća u osoba podrijetlom iz Italije, Grčke i Portugala, te u osoba iz Azije s visokim konsangvinitetom (32, 33).

Hemokromatoza tip 3 (HH3) nastaje zbog mutacije u genu *TFR2* (engl. *transferrin receptor 2*) koji se nalazi na kromosomu 7q22 i kodira protein transferin 2 receptor (TfR2). TfR2 se nalazi na površini hepatocita (34). Receptor TfR2 veže diferični transferin, regulira lučenja hepcidina i regulira količinu željeza u tijelu. Na mutirale receptore se ne može vezati transferin (35). Ova mutacija je najčešća u osoba podrijetlom iz Italije, Francuske, Španjolske, Portugala i Japana (36).

Hemokromatoza tip 4 (HH4) nastaje zbog mutacije u genu *SLC40A1* (engl. *solute carrier family 40 member 1*) koji se nalazi na kromosomu 2q32 i kodira protein feroportin (37). Najčešća je u osoba Afričkog i Azijskog podrijetla. HH4 ima 2 podtipa. Tip A (HH4A), koji se još naziva klasična feroportinska bolest, najčešće nastaje zbog supstitucije alanina za asparginsku kiselinu na ostatku 77 (p.A77D) u egzonu 3 *SLC40A1* gena ili delecije valina na ostatku 162 (p.V162del) što dovodi do gubitka funkcije feroportina (38). Tip B (HH4B) nastaje zbog povećane funkcije feroportina. Protein feroportin se ne razgrađuje kada se na njega veže hepcidin, nego ostaje hiperaktivan na staničnoj membrani (39).

Fenotip HH je određen količinom željeza i brzinom kojom nastaje preopterećenje željezom. To ovisi o specifičnom proteinu koji je promijenjen i njegovoj interakciji s hepcidinom (40).

*HFE*, *TfR2* i *HJV* geni su potrebni za prilagodbu ekspresije hepcidina trenutnim potrebama organizma za željezo. Ako je neki od regulatora hepcidina deficijentan, dolazi do smanjene sinteze i lučenja hepcidina. Zbog nedostatka jednog od funkcionalnih regulatora hepcidina, dolazi do pojačane apsorpcije željeza iz probavnog sustava. Gubitak funkcije gena *HFE* ili *TfR2* dovodi do pojačane apsorpcije željeza, no *HJV* je dovoljan za ekspresiju hepcidina pa opterećenje željezom nastaje sporije, a nakupljanje željeza u parenhimskim tkivima je postupnije. Pri gubitku divljeg tipa *HJV* gena, nastaje brže opterećenje tijela željezom jer nema pozitivne povratne sprege za lučenjem hepcidina (40). Kada razina željeza u tijelu premaši razinu potrebnu za metaboličke potrebe (sinteza eritrocita, mioglobina u mišićnim stanicama i enzima koji sadrže željezo), željezo ostaje vezano za transferin. U laboratorijskim nalazima je prisutna povećana saturacija transferina (engl. *transferrin saturation*, TSAT). Kada zasićenost transferina prijeđe 35%, željezo se veže za druge kemijske spojeve (npr. albumine, citrat...). Takvo željezo se naziva transferin-nevezano željezo (engl. *non transferrin bound iron*, NBTI). NBTI se nakuplja u parenhimskim stanicama koje imaju aktivne transportere na staničnoj membrani, poput stanica jetre, srca i endokrinih organa. Sadržaj željeza u parenhimskim stanicama progresivno raste i na kraju premašuje kapacitet skladištenja feritina. Nakupljanje željeza u organima ne uzrokuje upalu, nego dolazi do Fentonove reakcije i nastanka slobodnih kisikovih radikala (ROS). ROS uzrokuju upalu, oštećenje tkiva i na kraju fibrozu (1). Fibroza uništava arhitekturu i funkciju organa.

Sekundarna hemokromatoza nastaje zbog nasljednih ili stečenih poremećaja eritropoeze te kao posljedica liječenja neefektivne eritropoeze transfuzijama krvi. Također, nastaje u stanjima kada je u probavnom sustavu prisutna velika količina željeza za apsorpciju. Obzirom da ne postoji mehanizam koji zaustavlja apsorpciju, nego se apsorpcija može samo smanjiti, svejedno je povećana ukupna apsorbirana količina željeza. Stečeno i iatrogeno preopterećenje željezom nastaje zbog pretjeranog korištenja egzogenog željeza koje se koristi za liječenje anemija, ponavljanih učestalih transfuzija krvi (svaka transfuzijska jedinica pune krvi ima oko 250 mg željeza), dugotrajne hemodijalize, kroničnih jetrenih bolesti (nealkoholna masna jetra, alkoholna bolest jetre, kronični hepatitis C), konzumacije hrane i pića iz željeznih posuda (Bantu-sideroza). Stečena hemokromatoza je najčešće prisutna u pacijenata koji boluju od anemija koje dovode do preopterećenja željezom, poput anemije srpastih stanica, talasemije *major*, sideroblastične anemije, hereditarne sferocitoze, aplastične anemije... (41) Preopterećenje željezom može nastati iatrogeno u pacijenata koji boluju od mijelodisplastičnog sindroma i akutne mijeloične leukemije zbog učestalih transfuzija pune krvi (42).

## 5. KLINIČKA SLIKA

Željezo se može nakupljati u bilo kojem parenhimalnom organu. Najčešće prvo nastaje nakupljanje željeza u jetri jer krv s apsorbiranim željezom iz probavnog sustava prolazi prvo kroz jetru pa tek onda kroz druge organe. Zbog toga se nakupljanje željeza u srcu i endokrinim organima događa tek nakon značajnog nakupljanja željeza u jetri. Kliničke manifestacije preopterećenja željezom ovise o količini željeza u tkivu. Rijetko se vide kliničke manifestacije preopterećenja željezom u mlađih osoba, osim u osoba koje boluju od JH. Muškarci najčešće razvijaju kliničku sliku preopterećenja željezom između 40. i 50. godine. Žene razvijaju simptome kasnije, nakon menopauze. U žena je razvoj kliničke slike kasniji jer se u njih željezo sporije nakuplja zbog redovitih menstruacija, trudnoće i laktacije. Menstruacijom se izgubi oko 0,5 do 1,0 mg željeza. Tijekom cijele trudnoće se uklanja oko 1 g željeza iz tijela majke (12).

Unatoč visokoj prevalenciji C282Y mutacije, prisutna je varijabilna i niska penetrantnost mutiranog gena što znači da neće sve osobe razviti klinički manifestnu HH iako su C282Y homozigoti (43). Na fenotipsko očitovanje mutiranih gena utječu okoliš i drugi geni. Osobe s genotipom za HH će ranije razviti klinički manifestno oštećenje jetrene funkcije ako prekomjerno konzumiraju alkohol (> 60 g/dan) i/ili se zaraze hepatitisom B ili C (12). Više istraživanja je dokazalo povišenu prevalenciju ciroze jetre i veću incidenciju hepatocelularnog karcinoma (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) u osoba s HH koje svakodnevno konzumiraju alkohol u prekomjernim količinama. Preopterećenje organizma željezom i prekomjerna konzumacija alkohola imaju sinergistički učinak na oštećenje jetre (44).

Simptomi HH u ranoj fazi bolesti su nespecifični (malaksalost, letargija, apatija, kronični umor, hiperpigmentacija kože, otekline i zakočenost zglobova). Danas se, zbog mogućnosti genetskog testiranja, bolesnici s HH dijagnosticiraju ranije, prije nego što su razvili teško oštećenje jetre i endokrinih organa. Oko 18% muškaraca i 5% žena ima preopterećenje jetre željezom bez kliničkih simptoma (45). Pacijenti kojima je dijagnosticirana HH u razdoblju od 1959. do 1992. godine (prije mogućnosti genetskog testiranja), najčešće su u trenutku dijagnoze HH već imali abnormalnosti jetrene funkcije (75%), osjećaj slabosti i letargiju (74%), hiperpigmentaciju kože (70%), šećernu bolest (48%), impotenciju (45%), artralgiiju (44%) i abnormalan nalaz elektrokardiografije (31%). Klasična trijada kliničkih manifestacija HH je ciroza jetre, šećerna bolest tipa 2 i hiperpigmentacija kože. Nastaje kada je ukupna količina željeza u tijelu veća od 20 grama (46).

Kronični umor je najčešći simptom na koji se žale pacijenti koji boluju od HH (47). Jetra je najčešće zahvaćeni organ u pacijenata s HH. Klinička slika je varijabilna, od asimptomatskog povišenja serumskih aminotransferaza, nespecifične boli u desnom gornjem kvadrantu do komplikacija ciroze jetre. Rizik od razvoja ciroze značajno raste s vrijednostima serumskog transferina  $>1000$  ng/mL u trenutku dijagnoze (48). 10-godišnja incidencija HCC u pacijenata s cirozom jetre nastalom zbog HH je oko 6-10%. HCC je češći u muškaraca nego u žena (49). C282Y homozigoti imaju veći rizik za razvoj nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) (50). Bolesti jetre i komplikacije ciroze jetre uzrokuju 20% smrtnih ishoda pacijenata s HH. Mortalitet zbog HCC iznosi oko 30% (47).

Nakupljanje željeza u srcu dovodi do dijastoličke disfunkcije i aritmija (disfunkcija sinusnog čvora, atrijska fibrilacija) koje uzrokuju dilatativnu i restriktivnu kardiomiopatiju, i na kraju, zatajenje srca. Preopterećenje srca željezom uzrokuje endotelnu disfunkciju što dovodi do povećanog oksidativnog stresa u miocitima. Dispneja u naporu je najčešći početni simptom dijastoličke disfunkcije. Dijastolička disfunkcija dovodi do restriktivne hemodinamike i povišenog tlaka punjenja srca što uzrokuje sistoličku disfunkciju lijeve klijetke (51). Iznenađna smrt zbog srčanih aritmija i kardiomiopatija može nastupiti kod pacijenata s uznapredovanim opterećenjem srca željezom. Kardiomiopatija je drugi najčešći uzrok smrti pacijenata s HH (52).

Nakupljanje željeza u endokrinim organima dovodi do disfunkcije tih organa. Nakupljanje željeza u gušterači uzrokuje šećernu bolest tipa 2 (engl. *type 2 diabetes mellitus*, DM2). Željezo se selektivno nakuplja u beta-stanicama gušterače koje luče inzulin dok alfa stanice koje luče glukagon nisu zahvaćene (53). Zbog hiperpigmentacije kože, ovaj tip DM2 se prije nazivao brončani dijabetes. Prevalencija DM2 među HH pacijentima je oko 13-23%. Veća prevalencija DM2 je zabilježena u osoba s JH u odnosu na osobe s HH1 i HH3. 25% pacijenata s HH4 ima razvijenu kliničku sliku DM2 (54). Nakupljanje željeza u hipofizi izaziva hipopituitarizam. To dovodi do sekundarnog hipogonadizma i rjeđe hipotireoze. Ako se HH dijagnosticira u ranom stadiju, hipopituitarizam se može poništiti liječenjem (55). Hipogonadotropni hipogonadizam je najčešće manifestiran u JH. Muškarci zbog hipogonadizma imaju niske vrijednosti testosterona što dovodi do smanjenog libida, impotencije i osteoporoze. Žene zbog hipogonadizma imaju manjak spolnih hormona (estradiola) i prezentiraju se amenorejom i osteoporozom. Simptomi hipogonadizma su rjeđi u žena nego u muškaraca (54). Oko 25%

pacijenta s HH razvija osteoporozu (56). Opisano je par slučajeva sekundarne hipotireoze u osoba s HH (57).

Jedan od češćih simptoma HH je artropatija. Najčešće su zahvaćeni zglobovi šake, predominantno drugi i treći metakarpofalangealni zglob. Ostali zglobovi koji mogu biti zahvaćeni su proksimalni interfalangealni zglobovi, zapešće, zglob lakta, ramena i kuka. Pretpostavlja se da artritis nastaje kao kombinacija nakupljanja željeza u zglobovima i osteoporoze. Artritis povezan s HH je radiološki vrlo sličan osteoporozi i artritisu uzrokovanog nakupljanjem kristala kalcijeva pirofosfata u pseudogihtu (engl. *calcium pyrophosphate deposition disease*, CPPD). Na radiološkom prikazu su prisutni smanjenje zglobne pukotine, formacija cisti i osteofiti. HH-artritis se razlikuje od CPPD-artritisa po specifičnoj zahvaćenosti drugog i trećeg metakarpofalangealnog zgloba i osteofita u obliku kuke na glavi metakarpalnih kostiju (58).

Hiperpigmentacija kože često je jedan od početnih znakova HH. Odlaganje željeza u kožu dovodi do povećane proizvodnje i taloženja pigmenta melanina. To uzrokuje karakterističnu metalik ili sivkastu nijansu kože. Hiperpigmentacija kože najčešće je generalizirana, ali je često izraženija na licu, vratu, ekstenzornim stranama podlaktica, dorzumu šaka, potkoljenicama i genitalnoj regiji (59).

Pacijenti s preopterećenjem željeza imaju veći rizik za infekciju siderofilnim bakterijama (*Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificus*) (60).

Pacijenti s HH mogu imati oslabljeni imunski sustav jer je preopterećenje željezom povezano s disregulacijom CD8<sup>+</sup> limfocita T (61).

Karakteristične manifestacije HH1 zbog C282Y mutacije i HH3 su povezane s patologijom organa u kojima je prisutno najviše depozita željeza. To su artropatija, hiperpigmentacija kože, oštećenje jetre, DM2, kardiomiopatija i hipogonadizam. Prvi simptomi se javljaju između 40. i 50. godine. U muškaraca prvi simptomi su najčešće hipogonadizam i impotencija uzrokovani depozitima željeza u testisima. Oštećenje jetre je najčešća komplikacija koja može progredirati do ciroze. Klinička slika je vrlo varijabilna. H63D mutacija se ne smatra patogenom jer većina homozigota ne pokazuje kliničke manifestacije preopterećenja željezom (24). Homozigoti za H63D u rijetkim slučajevima razvijaju fenotipsku sliku bolesti poput one koju imaju pacijenti s HH1, no to je obično povezano s drugim komorbiditetima (27). C282Y/H63D složeni heterozigoti imaju niži rizik za razvoj klinički relevantnog preopterećenja željezom u odnosu

na C282Y homozigote. Opisano je samo par slučajeva povišenih vrijednosti feritina i TSAT u heterozigota (62). Ipak, fibroza jetre se može razviti među C282Y/H63D heterozigotima s komorbiditetima kao što su NAFLD, DM2 ili prekomjerna konzumacija alkohola (63). S65C mutacija uzrokuje blagu kliničku sliku HH samo ako je prisutna u kombinaciji s C282Y mutacijom (28), inače ne dolazi do nakupljanja depozita željeza u unutarnjim organima. JH se manifestira prije 30. godine života s progresivnom hepatomegalijom, hipogonadizmom i kardiomiopatijom. Za HH4A karakterističan je nalaz sniženih do normalnih vrijednosti transferina te depoziti željeza u slezeni, anemija i artropatije. HH4B se može manifestirati već u djetinjstvu s anemijom, povišenim vrijednostima feritina i niskom ili normalnom vrijednosti TSAT. HH4A ima slabiji odgovor na liječenje na venepunkcijama zbog anemije. Klinička slika je blaža nego u HH1 i prisutna je umjerena fibroza jetre (64).

2000. godine Europska asocijacija za istraživanje bolesti jetre je definirala stadije hemokromatoze. Stadiji su prikazani u tablici 3.

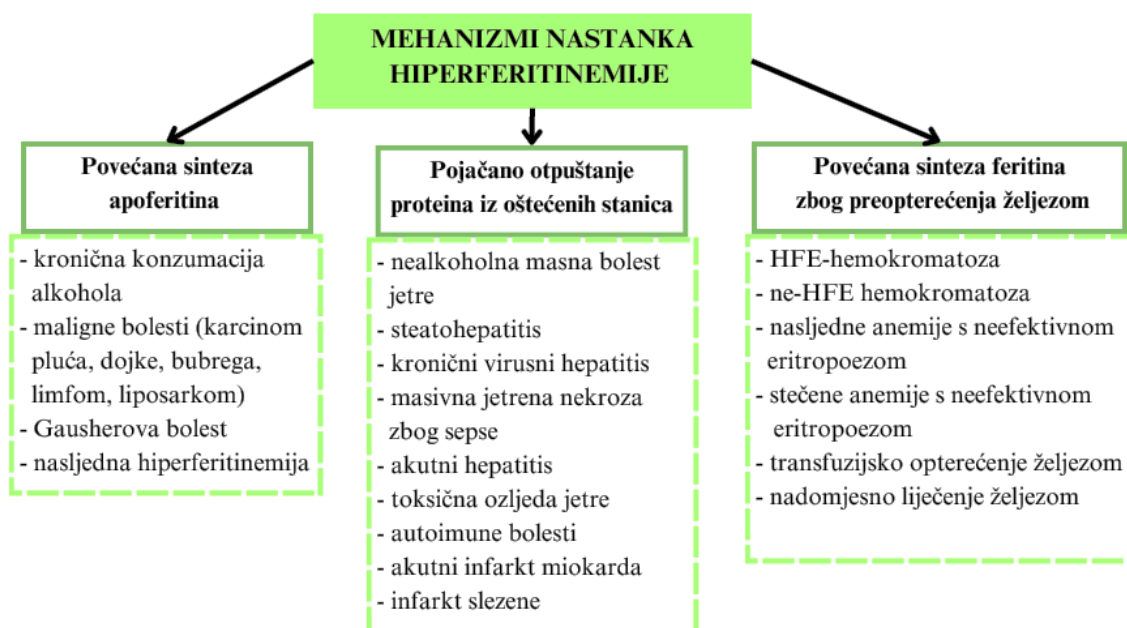
Tablica 3. Stadiji hemokromatoze. Preuzeto i modificirano prema EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis, 2000. (65)

<b>1. STADIJ</b>	pacijenti s genetskim poremećajem koji nemaju preopterećenje željezom
<b>2. STADIJ</b>	pacijenti s genetskim poremećajem koji imaju fenotipski manifestno preopterećenje željezom, ali nemaju oštećenje organa
<b>3. STADIJ</b>	pacijenti s genetskim poremećajem koji imaju fenotipski manifestno preopterećenje željezom s oštećenjem organa

Prognoza bolesti ovisi o prisutnosti ciroze jetre u trenutku postavljanja dijagnoze HH. Strohmeyer i suradnici su napravili retrospektivnu studiju u kojoj su dokazali da je preživljenje pacijenata koji boluju od HH, a nisu razvili cirozu jetre, podjednako preživljenju opće populacije, dok je preživljenje pacijenata s razvijenom cirozom jetre znatno smanjeno (66). Bardou-Jacquet i suradnici su otkrili da C282Y homozigoti s razvijenom bolesti jetre imaju veći mortalitet nego opća populacija (67).

## 6. DIJAGNOSTIKA

Suvišak željeza u tijelu se najčešće slučajno dijagnosticira jer su simptomi preopterećenja željezom nespecifični i razvijaju se spontano. Koncentracija željeza varira tijekom dana, stoga je feritin mnogo pouzdaniji parametar za određivanje količine željeza u tijelu (68). Povišena koncentracija feritina je čest slučajan nalaz. Nastaje zbog pojačane sinteze feritina pri upali ili pojačanog otpuštanja feritina iz oštećenih stanica. Povišene vrijednosti feritina u žena su koncentracije veće od 200 µg/L a u muškaraca koncentracije veće od 300 µg/L. Oko 90% bolesnika s hiperferitinemijom nema preopterećenje željezom, nego je hiperferitinemija najčešće posljedica akutne ili kronične upale te malignih bolesti (69).

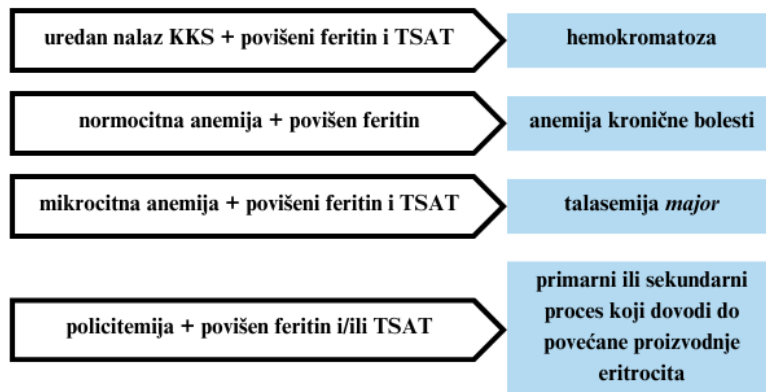


Slika 1. Mehanizmi nastanka hiperferitinemije. Preuzeto i prilagođeno prema Adams i sur., 2011. (69)

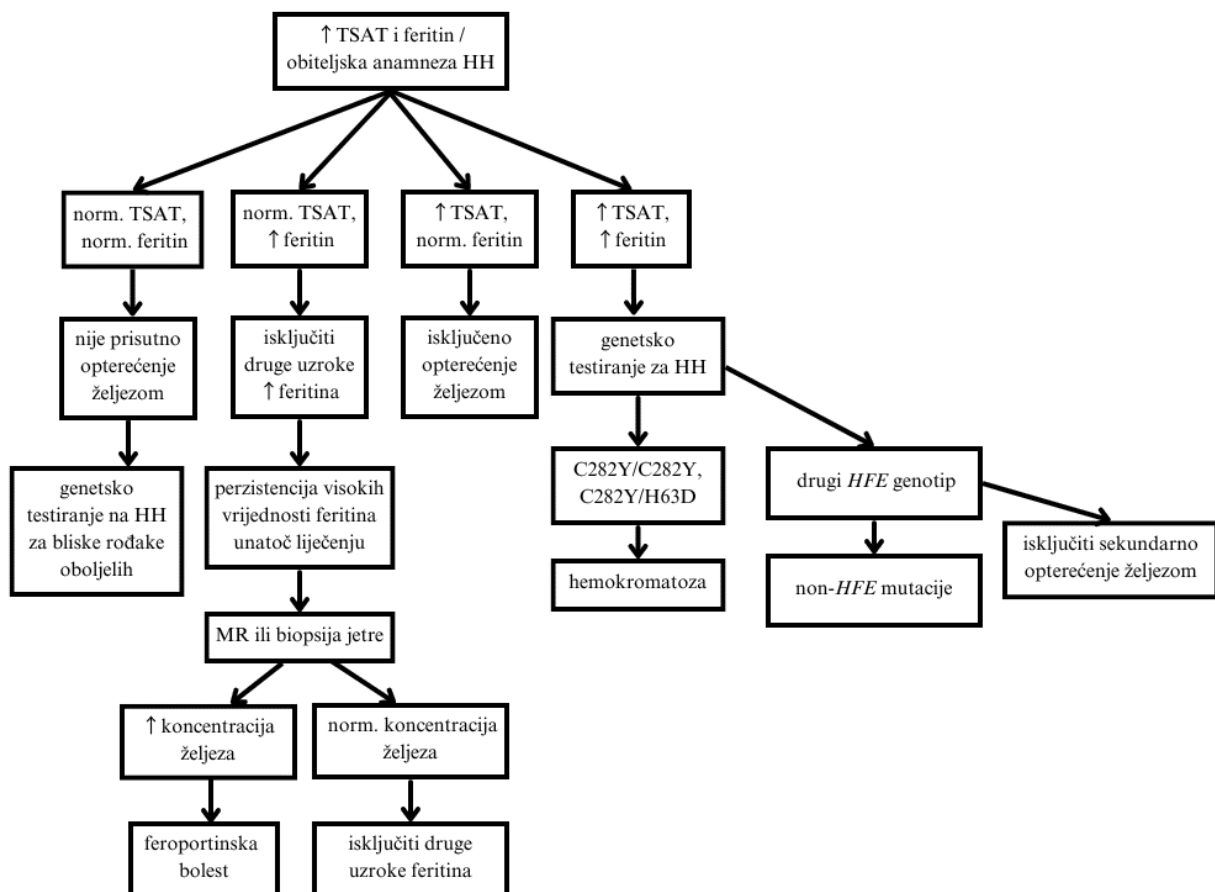
Pri sumnji na opterećenje željezom potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku (KKS), izmjeriti serumsko željezo, nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. *unsaturated iron binding capacity*, UIBC), ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. *total unsaturated iron binding capacity*, TIBC), feritin, TSAT, jetrene enzime i koagulogram. TSAT se računa prema formuli serumsko željezo/TIBC x 100 (68).

Sve laboratorijske nalaze je potrebno interpretirati kao cjelinu. Feritin i TSAT su povišeni u osoba s preopterećenjem željeza. Povišeni TSAT uz normalan nalaz feritina ukazuje da bi osoba mogla razviti opterećenje željezom (70). Na slici 2 prikazane su neke od diferencijalnih

dijagnoza hiperferitinemije, a na slici 3 je prikazan dijagnostički algoritam kod sumnje na opterećenje željezom.



Slika 2. Diferencijalne dijagnoze hiperferitinemije. Preuzeto i prilagođeno prema Mrzljak i sur., 2022. (68)



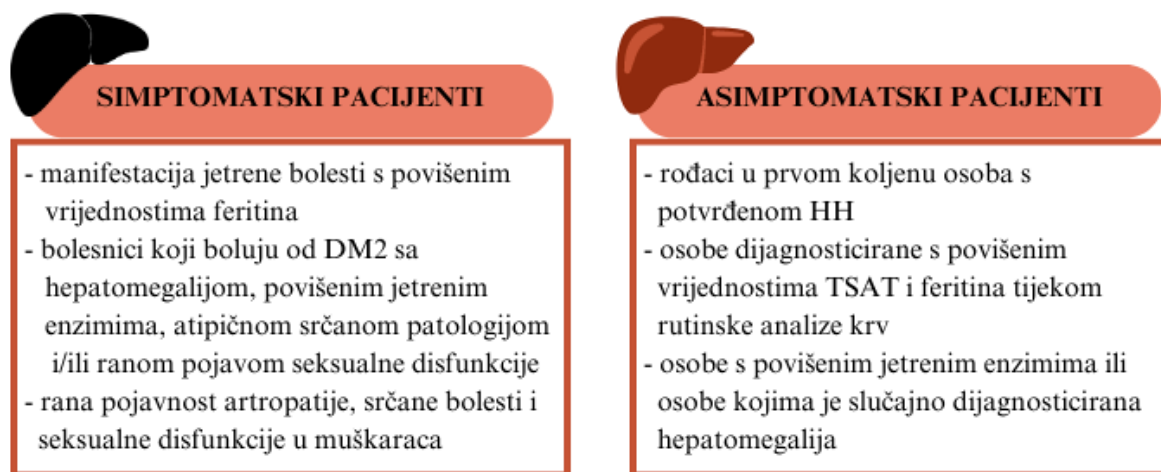
Slika 3. Dijagram: dijagnostički algoritam kod sumnje na opterećenje željezom u općoj populaciji i osoba s obiteljskom anamnezom pozitivnom na HH. Preuzeto i modificirano prema ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis, 2019. (71)

(TSAT = saturacija transferina; HH = hereditarna hemokromatoza; MR = magnetska rezonanca)



Testovi jetrene funkcije se koriste za dijagnostiku poremećaja jetre. Abnormalni jetreni testovi su posljedica poremećaja sintetske funkcije jetre (produženo protrombinsko vrijeme) i ozljede jetrenog tkiva (povišeni ALT i AST) te su prisutni pri razvijenoj fibrozi jetre. U pacijenata s abnormalnim jetrenim nalazima i povišenom vrijednosti feritina, uz normalan nalaz TSAT, treba razmotriti druge moguće etiologije jetrene bolesti (npr. alkoholnu bolest jetre, NAFLD, virusne hepatitis, maligne bolesti, metabolički sindrom, bolesti štitnjače...). Također, feritin može biti povišen u akutnoj upali pa ga nije preporučljivo mjeriti u upalnim stanjima (68). Nalaz oštećenja jetrenog tkiva (povišene transaminaze) je čest u općoj populaciji. U osoba s dijagnozom HH to može biti zbog nakupljanja suviška željeza u jetrenom tkivu, no bitno je isključiti ostale moguće uzroke povišenih transaminaza poput prekomjerne konzumacije alkohola, toksičnog oštećenja jetre lijekovima, NAFLD i virusne hepatitis (69).

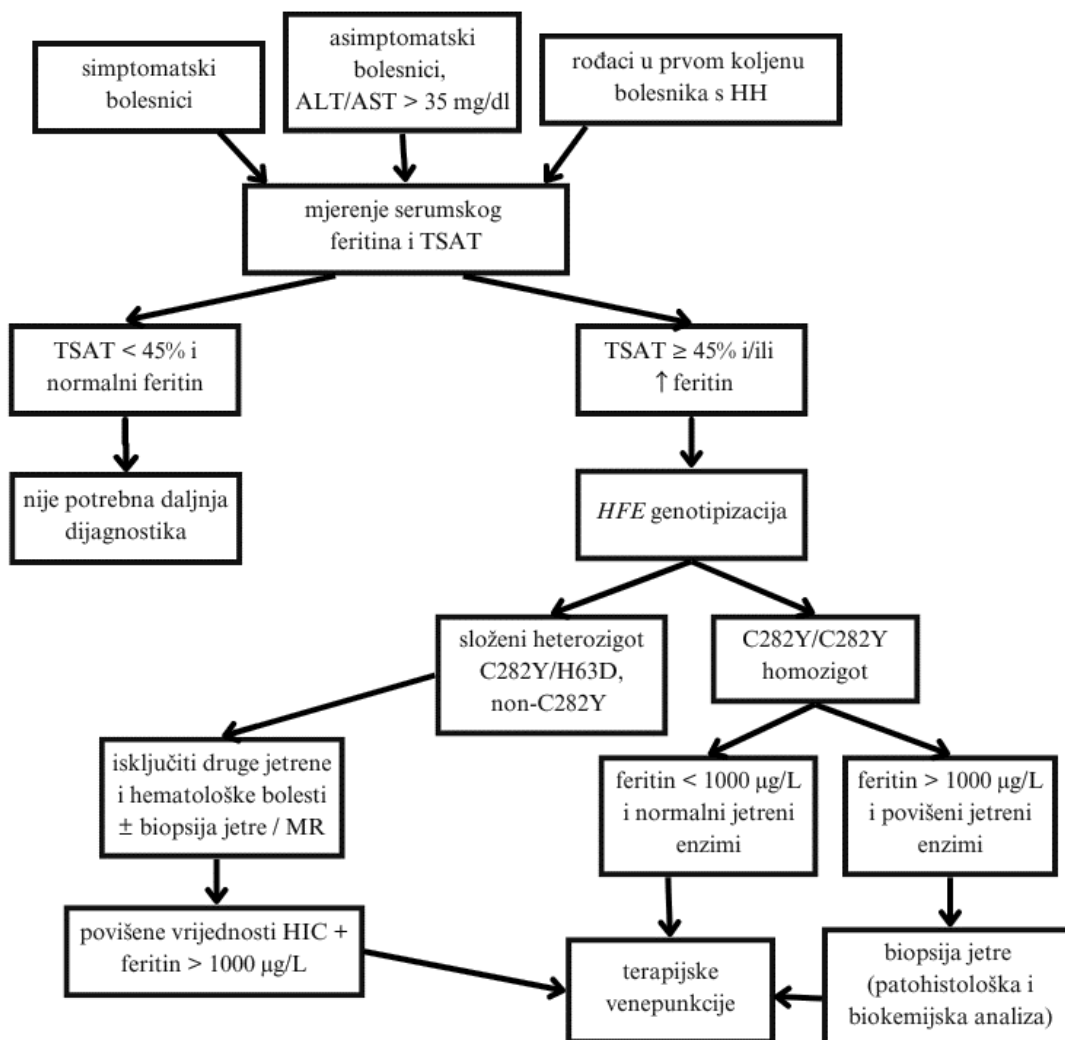
Treba posumnjati na HH u svih osoba koje se prezentiraju sa simptomima neobjašnjive astenije, atralgije i povišenim serumskim aminotransferazama. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu kako bi se mogli isključiti ostali mogući uzroci tih kliničkih manifestacija. Ciljana populacija za genetski probir (engl. *screening*) za HH navedena je na slici 4 (15). Ne preporuča se raditi genetsko testiranje opće populacije na HH (72).



Slika 4. Ciljana populacija za genetski probir na HH. Preuzeto i modificirano prema AASLD Diagnosis and management of hemochromatosis, 2001. (15)

(DM2 = šećerna bolest tipa 2; TSAT = saturacija transferina; HH = hereditarna hemokromatoza)

Na slici 5 prikazan je dijagnostički algoritam ciljane populacije (71).



Slika 5. Algoritam za dijagnosticiranje HH u ciljanoj populaciji. Preuzeto i modificirano prema ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis, 2019. (71)

(ALT = alanin-aminotransferaza; AST = Aspartat-aminotransferaza; TSAT = saturacija transferina; MR = magnetska rezonanca; HIC = koncentracija željeza u jetri)

Molekularno laboratorijska dijagnostika se koristi za potvrdu dijagnoze HH. Kod sumnje na HH indicirana je genotipizacija *HFE* gena pomoću RT-PCR (engl. *real-time polymerase chain reaction*). Ovom metodom se dokazuju C282Y i H63D mutacije. Ako postoji sumnja na HH, a pacijent ima uredan nalaz *HFE* genotipizacije, radi se testiranje na ne-*HFE* mutacije metodom direktnog sekvencioniranja deoksiribonukleinske kiseline po Sangeru ili metodom sekvencioniranja nove generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS). Genetske pretrage su omogućile ranu dijagnostiku bolesti i prevenciju razvoja teških oblika bolesti te probir prvih rođaka bolesne osobe na HH prije nego što su razvili klinički manifestnu bolest (73).

Prije se za potvrdu dijagnoze HH koristila biopsija jetre. Biopsija jetre je invazivna pretraga, no bitna je jer omogućuje patohistološku analizu jetrenog tkiva te mjerenje koncentracije (engl. *hepatic iron concentration*, HIC) i indeksa željeza (engl. *hepatic iron index*, HII) (12). HII se računa dijeljenjem HIC u  $\mu\text{mol/g}$  i pacijentove dobi u godinama. C282Y homozigoti će imati veće vrijednosti HII jer oni apsorbiraju više željeza iz hrane nego složeni heterozigoti i pacijenti sa sekundarnim opterećenjem jetre (74). C282Y homozigoti imaju vrijednost HII  $\geq 1.9$  i/ili  $\text{HIC} \geq 71 \mu\text{mol/g}$  suhe mase jetre (75).

Biopsiju jetre su danas zamijenile neinvazivne dijagnostičke morfološke metode poput magnetske rezonance (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) i kompjuterizirane tomografije (engl. *computed tomography*, CT). Biopsija jetre je indicirana samo u slučajevima kada MRI nije dostupna, kada postoje dodatni znakovi oštećenja jetre, za pacijente koji boluju od HH i virusnog hepatitisa te u svim slučajevima kada je potrebno procijeniti histološku sliku tkiva. Nakon iglene biopsije jetre, analizira se HIC u suhoj tvari jetre i analizira se stupanj upale i fibroze, odnosno ciroze. Gornja referentna vrijednost HIC-a je  $1800 \mu\text{g/g}$  suhe mase jetre. HIC iznad  $2000 \mu\text{g/g}$  suhe mase jetre je patološki nalaz. Količina željeza u jetri se može odrediti pomoću histološke boje za željezo (Perlova boja) (12). U tablici 4 su uspoređene laboratorijske vrijednosti između asimptomatskih i simptomatskih HH bolesnika.

Tablica 4. Usporedba nalaza laboratorijskih vrijednosti u asimptomatskih i simptomatskih HH pacijenata. Preuzeto i modificirano prema AASLD Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and management of hemochromatosis, 2011. (12)

	referentne vrijednosti	asimptomatski bolesnici	simptomatski bolesnici
feritin [ $\mu\text{g/L}$ ]	muškarci: 20 - 200 žene: 15 - 150	muškarci: 150 - 1000 žene: 120 - 1000	muškarci: 500 - 6000 žene: 500 - 6000
saturacija transferina [%]	20 - 50	45 - 100	80 - 100
koncentracija željeza u serumu ( $\mu\text{g/dL}$ )	60 - 80	150 - 280	180 - 300
HIC [ $\mu\text{g/g}$ ]	300 - 1800	2000 - 10000	8000 - 30000
HII	<1.0	$\geq 1.9$	$\geq 1.9$

Svi pacijenti s uznapredovanom fibrozom moraju se kontrolirati ultrazvučnim pregledom svakih šest mjeseci. Jetrene lezije manje od jednog centimetra su najčešće benigne, no potrebno ih je pratiti svakih tri do šest mjeseci. Takve lezije su premale da bi se diferencirale na temelju slikovne dijagnostike ili biopsije jetre. Rast lezije je obavezno prati kroz dvije godine. U slučaju da lezija nestane, smanji se ili ne promijeni veličinu, tada je za daljnje praćenje dovoljna rutinska kontrola jetre ultrazvukom svakih šest mjeseci. Ako jetrena lezija naraste preko jednog centimetra, tijekom praćenja se dijagnosticira nova jetrena lezija veća od jednog centimetra, ili je prisutan porast tumorskog biljega alfa-fetoproteina, tada je potrebno napraviti CT ili MRI s kontrastom. Dijagnoza HCC se može potvrditi biopsijom. Za procjenu stadija HCC se koriste CT i MRI (47).

Magnetska rezonanca s T2 mjerenim slikama je metoda izbora za određivanje HIC-a u jetri i srcu. Nakupljanje željeza u jetri uzrokuje gubitak intenziteta signala koji raste proporcionalno količini taloženja željeza. HIC se zatim kvantificira mjerenjem omjera intenziteta signala jetre i signala referentnog tkiva (76). Ne postoji linearna korelacija između preopterećenja jetre i srca željezom. Teško preopterećenje miokarda željezom nastaje tek nakon što je prekoračen kapacitet skladištenja željeza u jetri. Procijenjena količina željeza u jetri veća od 3 mg Fe/g suhe mase ukazuje na opterećenje željezom. Liječenje preopterećenja željezom je indicirano kada je procijenjena količina željeza u jetri veća od 5 do 7 mg Fe/g suhe mase. CT s dvostrukom energijom je drugi izbor neinvazivne dijagnostike za procjenu HIC. Pacijenti se izlažu zračenjem tijekom CT pregleda pa je ovaj dijagnostički postupak indiciran samo za bolesnike kojima je potrebna slikovna dijagnostika a nemaju pristup MRI-u (77).

Pacijentima sa zatajenjem srca ili aritmijama i dokazanim nakupljanjem željeza u miokardu pomoću MRI ili kada je nemoguće napraviti MRI, može se napraviti endomiokardijalna biopsija. Također, za sve pacijente s kardiomiopatijom koja nije očekivana za dob pacijenta, indicirana je endomiokardijalna biopsija (78).

Pri postavljanju dijagnoze HH potrebno je napraviti endokrinološku obradu bolesnika. Kriteriji za postavljanje dijagnoze DM2 su: HbA1c  $\geq$  6.5%, glukoza u plazmi natašte  $\geq$  7.0 mmol/L, glukoza u plazmi postprandijalno ili 2 sata nakon testa oralnog opterećenja glukozom  $\geq$  11.1 mmol/L. Hipogonadizam se dijagnosticira mjerenjem razina folikulostimulirajućeg hormona (engl. *follicle-stimulating hormone*, FSH), luteinskog hormona (engl. *luteinizing hormone*, LH), testosterona (za muškarce) i estradiola (za žene). Metabolizam kosti se analizira mjerenjem plazmatskih razina kalcija i fosfata, parathormona, 25-OH vitamina D, kreatinina te

denzitometrijom. T-rezultat  $\geq 2,5$  SD ispod prosjeka za mlade odrasle osobe ukazuje na osteoporozu (79).

## 7. LIJEČENJE

### 7.1. Liječenje hereditarne hemokromatoze

Cilj liječenja HH je odstraniti suvišak željeza iz organizma. Glavni terapijski postupak za odstranjenje viška željeza su terapijske venepunkcije (flebotomije). Venepunkcijama se iatrogeno izaziva anemija koju organizam pokušava kompenzirati mobilizacijom zaliha željeza iz organa kako bi se mogli pojačano sintetizirati novi eritrociti. Tijekom liječenja obavezno je pratiti laboratorijske parametre kako se ne bi izazvala izrazita anemija. Retikulociti u perifernoj krvi ukazuju na pojačanu aktivnost eritropoeze pa se mjesečno može kontrolirati razina retikulocita za provjeru uspješnosti terapije (80).

Indikacije za terapijske venepunkcije su: serumski feritin  $\geq 500$  ng/mL ( $\geq 1124$  pmol/L), dokaz nakupljanja željeza u parenhimskim organima (nalaz povišenih jetrenih transaminaza, snižene vrijednosti spolnih hormona, smanjena ejakcijska frakcija lijeve klijetke) i pozitivan nalaz magnetske rezonance za povišenu razinu željeza u tkivima. Ove indikacije vrijede za asimptomatske bolesnike i za bolesnike s izraženim simptomima HH. Venepunkcije se ne primjenjuju za liječenje bolesnika s genetski dokazanom HH koji imaju serumski feritin  $<500$  ng/mL i nemaju dokaz nakupljanja željeza u tkivima na slikovnom prikazu magnetske rezonance. Negativan nalaz MRI-a za nakupljanja željeza sugerira da se željezo nije nakupilo u parenhimskim organima. Taj nalaz je veoma bitan jer se u dijelu HH bolesnika nikada ne razvije preopterećenje organizma željezom te takve bolesnike nije potrebno liječiti. Kontraindikacije za venepunkciju su teška anemija, hemodinamska nestabilnost bolesnika i smanjeni očekivati životni vijek zbog neke druge bolesti (12).

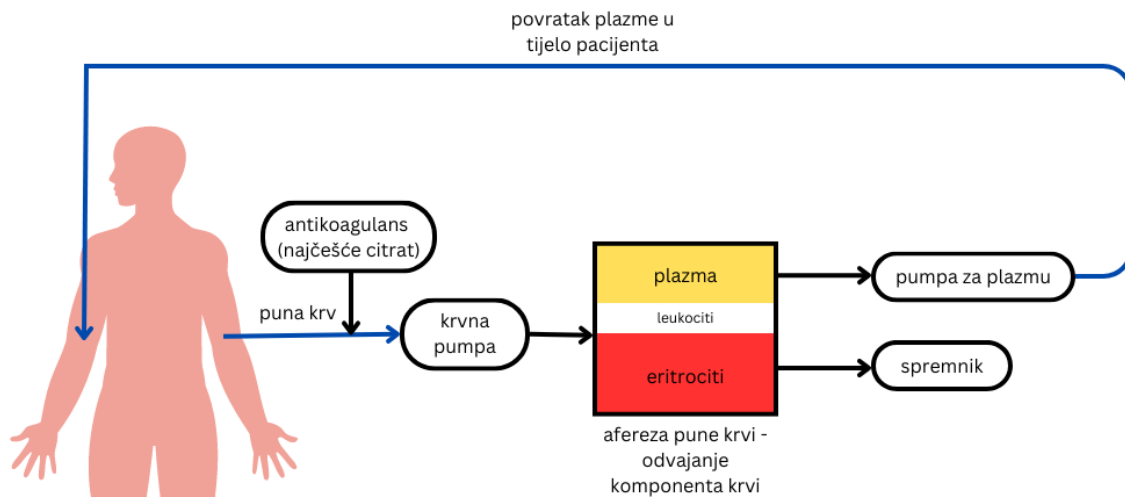
U inicijalnom liječenju se jednom do dva puta tjedno provode venepunkcija kojom se uklanja jedna transfuzijska jedinica krvi (500 mL pune krvi) koja sadržava oko 200 do 250 mg željeza. Ako pacijent dobro podnosi venepunkcije, tjedno se može ukloniti 1000 mL pune krvi kako bi se ubrzao proces uklanjanja željeza iz tijela. Ako pacijent ne podnosi venepunkcije, može se ili smanjiti količina krvi koja se eliminira ili povećati interval između dvije venepunkcije. Tijekom liječenja vrijednosti hemoglobina moraju biti iznad 110 g/L, stoga je potrebno pratiti njegove vrijednosti prije i nakon venepunkcije. Terapijske venepunkcije se provode sve dok se ne postigne: vrijednost hematokrita 0.37, vrijednost feritina između 50 i 100 ng/mL te TSAT  $<50\%$ . Kada se dosegnu ciljane vrijednosti, slijede venepunkcije održavanja koje se u većine bolesnika provode svaka dva do tri mjeseca (tri do četiri puta godišnje). Venepunkcije je potrebno doživotno provoditi ovisno o kliničkom stanju bolesnika i kontrolnim laboratorijskim

vrijednostima. Kontrolne laboratorijske pretrage uključuju: KKS, hemoglobin i hematokrit svaka 3 mjeseca ili nakon svake venepunkcije, serumski feritin svaka 3 mjeseca dok se ne postigne odgovarajuća vrijednost TSAT, TSAT svaka 3 mjeseca i povremeno broj retikulocita. Za osobu koja ima oko 10 grama željeza u suvišku, potrebno je 40 do 50 venepunkcija za normalizaciju razine željeza u organizmu (71). Za C282Y homozigote koji imaju povišen feritin do 1000 ng/mL bez nalaza povišene vrijednosti jetrenih transaminaza nije potrebna biopsija jetre za dokazivanje preopterećenja željezom te su indicirane venepunkcije (12).

Prognoza HH se poboljšala zbog uklanjanja suviška željeza venepunkcijama. Preživljenje bolesnika je veće ako se HH dijagnosticira i liječi prije razvitka ciroze i DM2 (81). Venepunkcijama se smanjuju tkivne zalihe željeza na normalne vrijednosti. Klinička praćenja su dokazala regresiju simptoma i kliničkih znakova nakon uspostavljanja ciljanih vrijednosti pomoću venepunkcija. Došlo je do smanjenja slabosti, umora, hiperpigmentacije kože, bolova u trbuhu, smanjene potrebe za inzulinskom terapijom, poboljšanja srčane funkcije, smanjenja vrijednosti jetrenih transaminaza i smanjenja portale hipertenzije u osoba s razvijenom cirozom jetre. U oko 30% bolesnika došlo je do regresije fibroze jetre. Venepunkcije nisu dovele do poboljšanja artropatije, hipogonadizma i uznapredovale ciroze jetre (82).

Usporedno s liječenjem hemokromatoze, potrebno je raditi na prevenciji i liječenju komplikacija bolesti. Endokrini poremećaji se liječe nadomjesnom terapijom hormona koji je u deficitu. Šećerna bolest se liječi inzulinskom terapijom. Hipogonadotropni hipogonadizam se u muškaraca liječi nadomjesnom terapijom testosterona što popravljaju potenciju, a u žena nadomjesnom terapijom gonadotropina. Hipotireoza se liječi nadomjesnom terapijom levotiroksina. Svi pacijenti s HH imaju povećan rizik za razvoj osteoporoze. Preventivna terapija se sastoji od vitamina D i dodatka kalcija u prehrani. Terapija bisfosfonatima jednom tjedno je indicirana za sve osobe koje su već imale patološke frakture. Kako venepunkcije ne dovode do poboljšanja simptoma artritisa, pacijenti moraju dugoročno koristiti analgetike (paracetamol) ili nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) (ibuprofen, naproksen, celecoksib...). Nekima pacijentima NSAIDs terapija ne pomaže za bolove u zglobovima pa se njima prepisuju sistemski kortikosteroidi (npr. prednizon) u kratkom vremenskom periodu kako bi se izbjegao razvoj nuspojava. Pacijentima koji imaju zahvaćeno par zglobova, bolovi se mogu olakšati intraartikularnim injekcijama glukokortikoida. Nema dokaza da NSAIDs i glukokortikoidna terapija dovode do usporenja progresije oštećenja zglobnih hrskavica (12).

Ostale terapijske opcije za liječenje HH su eritrocitafereza i kelacija željeza. Eritrocitafereza je oblik terapijske afereze kojom se uklanjaju eritrociti iz krvi te se plazma vraća u tijelo pacijenta. Ovaj terapijski oblik nije dostupan u svim bolnicama, mnogo je skuplji i potrebno je više medicinskih djelatnika za njegovo provođenje (83). Na slici 6 prikazan je shematski prikaz eritrocitofereze.



Slika 6. Shematski prikaz eritrocitofereze (rad autora)

Kelacija željeza se vrlo rijetko koristi za liječenje HH (84). Glavne indikacije za primjenu kelirajućih lijekova su nestabilni pacijenti s HH i sekundarna hemokromatoza (85).

## 7.2. Liječenje sekundarne hemokromatoze

Venepunkcije se ne mogu primjenjivati za liječenje pacijenata s neučinkovitom eritropoezom koji su ovisni o transfuzijama krvi i imaju preopterećenje željezom. Za takve pacijente (beta talasemija *major*, teška beta talasemija *intermedia*, anemija srpastih stanica, mijelodisplazija, aplastična anemija) kelacija željeza je terapija prvog izbora. Kelatori željeza vežu višak željeza u tijelu te stvaraju spoj koji se luči urinom. Postoje tri lijeka za inicijalnu kelacijsku terapiju: peroralni deferasiroks, parenteralni deferoksamin i peroralni deferipron. Prema EASL (engl. *The European Association for the Study of the Liver*) smjernicama lijek izbora je peroralni deferasiroks u dozi 20-30 mg/kg (65). Ima dug poluživot pa se primjenjuje jednom dnevno. Deferoksamin se primjenjuje kontinuiranom supkutanom infuzijom u dozi od 40 mg/kg/dan tijekom 8-12 sati noću pet do sedam dana u tjednu. Ukupnom dozom lijeka (oko 2 g u 24 sata) se postiže maksimalno izlučivanje željeza putem mokraće. Primjena deferoksamina je ograničena visokom cijenom, potrebom za primjenu parenteralnim putem, neurotoksičnošću te



neugodom i nelagodnom za pacijente. Deferipron je druga linija terapija za osobe koje ne podnose terapiju drugim kelatorima. Lijek je potrebno uzimati tri puta dnevno. Ima manju gastrointestinalnu toksičnost u usporedbi s deferasiroksom. Rijeka nuspojava lijeka je agranulocitoza (86).

Praćenje odgovora pacijenata na terapiju je obavezno. U slučaju sekundarne hemokromatoze vrijednost feritina ne korelira s preopterećenjem organa željezom (87). Može se pratiti količina izlučenog željeza u 24-satnom urinu. Ponekad je potrebno ponoviti biopsiju jetre da se biokemijskim putem odredi HIC u jetri. Koncentraciju željeza u jetri moguće je odrediti i pomoću MRI (88).

### **7.3. Dodatne terapijske opcije**

Preporuka je da se ne konzumira alkohol za vrijeme inicijalnog liječenja HH. U fazi održavanja bolesti alkohol se može konzumirati u umjerenim količinama (44).

Bolesnici koji su razvili HCC su kandidati za transplantaciju jetre.

Nema potrebe da se osobe s HH pridržavaju posebnog programa prehrane za smanjeni unos željeza. Ne trebaju izbjegavati crveno meso ili iznutrice. Dnevno se apsorbira oko 0.5 do 1.0 mg željeza iz probavnog sustava, a obzirom da se svakom venepunkcijom odstranjuje oko 200 do 250 mg željeza, taj dnevni unos je zanemariv. Jedina preporuka je da se izbjegavaju multivitaminski dodaci prehrane jer se u njima često nalaze povećane količine željeza. Također, preporučuje se da izbjegava konzumaciju vitamina C jer on povećava apsorpciju željeza. Preporuka je da izbjegavaju konzumaciju sirovog mesa i riba jer se u tim namirnicama mogu naći siderofilne bakterije, a zbog povećane količine željeza u tijelu skloniji su razvoju teških oblika infekcije tim bakterijama (71).

## 8. ZAKLJUČAK

Hemokromatoza je složena bolest koja zahtijeva multidisciplinarni pristup u dijagnozi, liječenju i praćenju jer zahvaća više organskih sustava. Hiperferitinemija je relativno čest nalaz u svakodnevnoj kliničkoj praksi te je potrebno provesti daljnju dijagnostiku kako bi se otkrio njen uzrok. Genetsko testiranje za HH je indicirano kada je prisutna hiperferitinemija i TSAT >45%.

U Europi je najčešći uzrok HH homozigotna mutacija C282Y *HFE* gena dok su mutacije ne-*HFE* gena rijetke. Obzirom na sve češće migracije radno aktivnog stanovništva prema Europi iz azijskih i afričkih država zbog političkih, ekonomskih i socijalnih razloga, kod sumnje na HH treba uzeti u obzir druge rjeđe mutacije, poput *SLC40A1*, prilikom genetskog testiranja. *HFE* mutacije su rijetke među azijskim i afričkim stanovništvom. Prevalencija C282Y homozigota je relativno niska u Hrvatskoj u odnosu na druge dijelove Europe.

Klinička slika HH je varijabilna, a manifestacija simptomatske bolesti ovisi o genetskim faktorima i utjecaju okolišnih čimbenika, poput povećane konzumacije alkohola i zaraze hepatitisom C i/ili B.

Prije je HH najčešće bila dijagnosticirana u uznapredovanom stadiju bolesti, no danas se može dijagnosticirati i u asimptomatskih bolesnika zahvaljujući genetskom testiranju. Rano postavljanje dijagnoze i pravovremeno liječenje terapijskim venepunkcijama ili kelatorima željeza u slučaju anemije, sprječava razvoj teških komplikacija te poboljšava preživljenje i kvalitetu života bolesnika. Sukladno tome, svi rođaci u prvom koljenu osoba s HH bi trebali obaviti genetsko savjetovanje i testiranje kako bi se bolest počela liječiti u asimptomatskoj fazi ako su nositelji genetske mutacije. Najvažniji uzrok sekundarne hemokromatoze su učestale transfuzije pune krvi. Potrebno je pratiti sve bolesnike koji zahtijevaju kronične transfuzije koncentrata eritrocita kako bi im se na vrijeme dijagnosticiralo preopterećenje željezom i započela terapija. Hemokromatoza ima dobar odgovor na terapiju; dolazi do regresije simptoma i kliničkih znakova bolesti. Međutim, venepunkcije ne dovode do poboljšanja svih simptoma, poput artritisa i hipogonadizma te izlječenja uznapredovale ciroze jetre. Potrebno je educirati bolesnike o rizičnim čimbenicima koji pogoršavaju tijek bolesti.

Također, bitna je edukacija zdravstvenih djelatnika kako bi se dijagnoza pravovremeno postavila i započelo liječenje jer je riječ o bolesti koja ima dobru prognozu i odgovor na terapiju ako se dijagnosticira prije oštećenja organa i pojave simptoma.

Unatoč velikom napretku u dijagnostičkim postupcima i razumijevanju etiopatogeneze hemokromatoze, još uvijek postoje mnoga pitanja koja zahtijevaju daljnje istraživanje kako bi se razvili novi dijagnostički i terapijski pristupi.

## **9. ZAHVALE**

Veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Anni Mrzljak na uloženom vremenu i trudu, stručnoj pomoći i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada te svim dosadašnjim suradnjama.

Hvala prof. dr. sc. Jadranki Sertić što mi je ljubazno ustupila svoje podatke za ovaj diplomski rad.

Zahvaljujem roditeljima, Jadranki i Ljubinku, te sestri Lei, na stalnoj i bezuvjetnoj podršci tijekom čitavog obrazovanja.

Također, hvala prijateljima i kolegama što su uvijek bili spremni pomoći te bili puni razumijevanja i podrške za vrijeme mog školovanja.

## 10. LITERATURA

1. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici. Patofiziologija, sedmo, obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Poremećaji prometa elemenata u tragovima. Medicinska naklada, 2011, str. 258-263.
2. Mrzljak A, Pulanić D, Hemokromatoze, 1. izd. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Regulacija ravnoteže željeza u ljudskom organizmu. 2022, str. 1-5.
3. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1559S-1566S
4. Nemeth E, Ganz T. Heparin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6493.
5. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003 Aug 1;102(3):783-788.
6. Lebrón JA, Bennett MJ, Vaughn DE, Chirino AJ, Snow PM, Mintier GA, Feder JN, Bjorkman PJ. Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell.* 1998 Apr 3;93(1):111-123
7. Barton J, Edwards C, Acton RT. HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene.* Volume 574. Issue 2, 2015, 179-192.
8. Wu XG, Wang Y, Wu Q, Cheng WH, Liu W, Zhao Y, Mayeur C, Schmidt PJ, Yu PB, Wang F, Xia Y. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. *Blood.* 2014 Aug 21;124(8):1335-1343.
9. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015 Aug;15(8):500-510.
10. Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle.* 2008 Jan 1;7(1):28-32.
11. Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1992;31(4):333-367.
12. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011 Jul;54(1):328-343.
13. Ada Hamosh. Hemochromatosis. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [Internet]. 2013 [pristupljeno 20.5.2023.], dostupno na: <https://www.omim.org/>

14. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, Muckenthaler MU, Porto G. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022 May 19;139(20):3018-3029.
15. Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1321-1328.
16. Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol*. 2015 May;37 Suppl 1:25-30.
17. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016 Aug 13;388(10045):706-716.
18. Distant S, Robson KJ, Graham-Campbell J, Arnaiz-Villena A, Brissot P, Worwood M. The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Hum Genet*. 2004 Sep;115(4):269-279.
19. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut*. 1976 May;17(5):332-334.
20. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996 Aug;13(4):399-408.
21. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol*. 2001 Aug 1;154(3):193-206.
22. Ristić S, Makuc J, Starcević N, Logar N, Brajenović-Milić B, Stepec S, Plesa I, Kapović M, Milić S, Stimac D, Crnić-Martinović M, Peterlin B. Hemochromatosis gene mutations in the Croatian and Slovenian populations. *Clin Genet*. 2003 Nov;64(5):444-446.
23. Milić S, Ristić S, Starčević-Čizmarević N, Brajenović-Milić B, Crnić-Martinović M, Kapović M, Peterlin B, Štimac D. Low frequency of HFE gene mutations in Croatian patients suspected of having hereditary hemochromatosis. *Med Sci Monit*. 2011 Oct;17(10):CR552-556.

24. Wallace D, Subramaniam V. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med* 18;2016; str. 618-626.
25. Mrzljak A, Pulanić D, Hemokromatoze, 1. izd. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2022, Tablica 3., Podjela bolesnika po genotipu gena HFE za mutacije p. H63D I p. C282Y, str. 24.
26. Cullen LM, Gao X, Eastel S, Jazwinska EC. The hemochromatosis 845 G-->A and 187 C-->G mutations: prevalence in non-Caucasian populations. *Am J Hum Genet.* 1998 Jun;62(6):1403-1407.
27. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ, Du Sart D, Rossi E, Olynyk JK. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. *Gastroenterology.* 2002 Mar;122(3):646-651.
28. Mura C, Raguenes O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood.* 1999 Apr 15;93(8):2502-2505.
29. Piperno A, Bertola F, Bentivegna A. Juvenile Hemochromatosis. 2005 Feb 17 [updated 2020 Jan 9]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*
30. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, Campagna JA, Chung RT, Schneyer AL, Woolf CJ, Andrews NC, Lin HY. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet.* 2006 May;38(5):531-539.
31. Lanzara C, Roetto A, Daraio F, Rivard S, Ficarella R, Simard H, Cox TM, Cazzola M, Piperno A, Gimenez-Roqueplo AP, Grammatico P, Volinia S, Gasparini P, Camaschella C. Spectrum of hemojuvelin gene mutations in 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Blood.* 2004 Jun 1;103(11):4317-4321.
32. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet.* 2003 Jan;33(1):21-22.
33. Lok CY, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Chinthammitr Y, Srichairatanakool S, Limwongse C, Oleesky D, Robins AJ, Hudson J, Wai P, Premawardhena A, de Silva HJ, Dassanayake A, McKeown C, Jackson M, Gama R, Khan N, Newman W, Banait G, Chilton A, Wilson-Morkeh I, Weatherall DJ, Robson KJ. Iron overload in the Asian community. *Blood.* 2009 Jul 2;114(1):20-25.

34. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, Majorano N, Totaro A, Gasparini P (2000) The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nature Genet* 25:14-15.
35. Kleven MD, Jue S, Enns CA. Transferrin Receptors TfR1 and TfR2 Bind Transferrin through Differing Mechanisms. *Biochemistry*. 2018 Mar 6;57(9):1552-1559.
36. Le Gac G, Mons F, Jacolot S, Scotet V, Férec C, Frébourg T. Early onset hereditary hemochromatosis resulting from a novel TFR2 gene nonsense mutation (R105X) in two siblings of north French descent. *Br J Haematol*. 2004 Jun;125(5):674-678.
37. Montosi G, Donovan A, Totaro A, Garuti C, Pignatti E, Cassanelli S, Trenor CC, Gasparini P, Andrews NC, Pietrangelo A. Autosomal-dominant hemochromatosis is associated with a mutation in the ferroportin (SLC11A3) gene. *J Clin Invest*. 2001 Aug;108(4):619-623.
38. Sham RL, Phatak PD, Nemeth E, Ganz T. Hereditary hemochromatosis due to resistance to hepcidin: high hepcidin concentrations in a family with C326S ferroportin mutation. *Blood*. 2009;114(2):493-494.
39. Majore S, Bonaccorsi Di Patti MC, Valiante M, i sur. Characterization of three novel pathogenic SLC40A1 mutations and genotype/phenotype correlations in 7 Italian families with type 4 hereditary hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1864(2):464-470.
40. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010 Aug;139(2):393-408.
41. Bonkovsky HL, Lambrecht RW, Shan Y. Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease. *Alcohol*. 2003 Jun;30(2):137-144.
42. Weber S, Parmon A, Kurrle N, Schnütgen F, Serve H. The Clinical Significance of Iron Overload and Iron Metabolism in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Front Immunol*. 2021 Feb 19;11:627-662.
43. Kane SF, Roberts C, Paulus R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021 Sep 1;104(3):263-270.
44. Barton JC, McLaren CE, Chen WP, Ramm GA, Anderson GJ, Powell LW, Subramaniam VN, Adams PC, Phatak PD, Gurrin LC, Phillips JD, Parker CJ, Emond MJ, McLaren GD. Cirrhosis in Hemochromatosis: Independent Risk Factors in 368 HFE p.C282Y Homozygotes. *Ann Hepatol*. 2018 Aug 24;17(5):871-879.
45. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, Subramaniam VN, Hewett DG, Searle JW, Fletcher LM, Crawford DH, Rodgers H,



- Allen KJ, Cavanaugh JA, Bassett ML. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 13;166(3):294-301.
46. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol.* 1994;356:293-302.
47. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1997 Jan;25(1):162-166.
48. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, Gordon SC, Galan MV, Tung BY, Ioannou GN, Kowdley KV. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 2003 Apr 15;138(8):627-633.
49. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Lainé F, Perrin M, Jouanolle AM, Guyader D, Moirand R, Viel JF, Deugnier Y. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2015 Mar;62(3):682-689.
50. Ye Q, Qian BX, Yin WL, Wang FM, Han T. Association between the HFE C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. *PLoS One.* 2016 Sep 22;11(9):e0163423.
51. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev.* 2014 Mar-Apr;22(2):56-68.
52. Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, Rodstein MA, Baroni RH, Rocha MS, Cerri GG. MR imaging findings of iron overload. *Radiographics.* 2009 Oct;29(6):1575-1589.
53. Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Jan;6(1):26-33.
54. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest.* 2016 Aug;39(8):837-847.
55. Hudec M, Grigerova M, Walsh CH. Secondary hypothyroidism in hereditary hemochromatosis: recovery after iron depletion. *Thyroid.* 2008 Feb;18(2):255-257.

56. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int.* 2009 Apr;20(4):549-555.
57. Santiago de Sousa Azulay R, Magalhães M, Tavares MDG, Dualibe R, Barbosa L, Sá Gaspar S, Faria AM, Nascimento GC, Damiane SDSP, Rocha VCC, Gomes MB, Dos Santos Faria M. Novel Mutation in the Hemojuvelin Gene (HJV) in a Patient with Juvenile Hemochromatosis Presenting with Insulin-dependent Diabetes Mellitus, Secondary Hypothyroidism and Hypogonadism. *Am J Case Rep.* 2020 Apr 24;21.
58. Frenzen K, Schäfer C, Keyßer G. Erosive and inflammatory joint changes in hereditary hemochromatosis arthropathy detected by low-field magnetic resonance imaging. *Rheumatol Int.* 2013 Aug;33(8):2061-2067.
59. Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY, i sur. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. *Cleveland Clinic J Med* 2009;76(10):599-606.
60. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol.* 2018 Jan;107(1):7-15.
61. Porto G, De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol.* 2007 Sep 21;13(35):4707-4715.
62. Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1996 Dec 12;335(24):1799-1805.
63. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, Osborne NJ, Constantine CC, McLaren CE, English DR, Gertig DM, Delatycki MB, Nicoll AJ, Southey MC, Hopper JL, Giles GG, Anderson GJ, Olynyk JK, Powell LW, Allen KJ; HealthIron Study Investigators. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology.* 2009 Jul;50(1):94-101.
64. Anderson GJ, Bardou-Jacquet E. Revisiting hemochromatosis: genetic vs. phenotypic manifestations. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(8):731
65. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol.* 2000.
66. Strohmeyer G, Niederau C, Stremmel W. Survival and causes of death in hemochromatosis. Observations in 163 patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;526:245-5.
67. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Lainé F, Perrin M, Jouanolle AM, Guyader D, Moirand R, Viel JF, Deugnier Y. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2015 Mar;62(3):682-689.

68. Mrzljak A, Pulanić D, Hemokromatoze, 1. izd. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Pristup bolesniku sa sumnjom na opterećenje željezom. 2022, str. 7-14.
69. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol.* 2011 Aug;55(2):453-458.
70. Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Metzgeroth G, Hastka J. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Dtsch Arztebl Int.* 2021 Dec 10;118(49):847-856.
71. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Aug;114(8):1202-1218.
72. Porto G, De Sousa M. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol.* 2007 Sep 21;13(35):4707-4715.
73. Mrzljak A, Pulanić D, Hemokromatoze, 1. izd. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hemokromatoza - interpretacija genetskih pretraga. 2022, str. 17-26.
74. Wood MJ, Crawford DHG, Wockner LF, Powell LW, Ramm GA. Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis. *Liver Int.* 2017 Sep;37(9):1382-1388.
75. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR, Pedrosa M, Krawitt EL, Knox TA, Susskind K, Pratt D, Bonkovsky HL, Grace ND, Kaplan MM. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: a multicenter study. *Gastroenterology.* 1997 Oct;113(4):1270-1277.
76. Paisant A, d'Assignies G, Bannier E, Bardou-Jacquet E, Gandon Y. MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. *Presse Med.* 2017 Dec;46(12 Pt 2):e279-e287
77. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;12(8):767-778.
78. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, Sange I. Hereditary Hemochromatosis: A Cardiac Perspective. *Cureus.* 2021 Nov 29;13(11):e20009.
79. Bruce R Bacon, Pradyumna Phatak. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. UpToDate, Waltham, MA. (pristupljeno: 20.5.2023.)
80. Mrzljak A, Pulanić D, Hemokromatoze, 1. izd. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hereditarna hemokromatoza. 2022, str. 29-38.

81. Adams PC, Speechley M, Kertesz AE. Long-term survival analysis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1991 Aug;101(2):368-372.
82. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, Turlin B, Deugnier Y. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):472-477.
83. Phatak P, Girelli D. Management and prognosis of hereditary hemochromatosis. UpToDate, Waltham, MA. (pristupljeno: 20.5.2023.)
84. Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, Malfertheiner P, McLaren GD, Niederau C, Piperno A, Powell LW, Russo MW, Stoelzel U, Stremmel W, Griffel L, Lynch N, Zhang Y, Pietrangelo A. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2010 Nov;52(5):1671-779.
85. Fabio G, Minonzio F, Delbini P, Bianchi A, Cappellini MD. Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patient affected by a severe type of juvenile hemochromatosis (JH). *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):362-364.
86. Gattermann N. The treatment of secondary hemochromatosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jul;106(30):499-504
87. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, Martin MB, Griffith PM, Nienhuis AW, Young NS, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol*. 1993 Jan;42(1):81-85.
88. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*. 2000 Aug 3;343(5):327-331.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Zagrebu 1997. godine. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u OŠ Cvjetno naselje, a srednjoškolsko obrazovanje u prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji (Peta gimnazija).

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2016. godine.

Sudjelovala sam u osnivanju studentske sekcije MEF planinarenje, čija sam predsjednica bila tijekom 5. i 6. godine studija.

Aktivno se služim engleskim jezikom (C1 razina).