

Hereditarna hemokromatoza u pedijatrijskoj praksi

Jelena Roganović¹, Izabela Kranjčec¹, Lea Šarić²

Hereditarna hemokromatoza je kliničko-patološki sindrom koji karakterizira prekomjerno nakupljanje željeza u parenhimnim organima s posljedičnim oštećenjem zahvaćenih organa. Cilj rada je ukazati na znakove koji u rutinskoj pedijatrijskoj praksi trebaju pobuditi sumnju na hemokromatozu. Prikazano je troje djece koje je zbog povišenih vrijednosti serumskog željeza i zasićenosti transferina upućeno na hematološku obradu. Genetskim testiranjem je u svih ispitanika dokazana homozigotna C282Y varijanta HFE gena kao potvrda dijagnoze. U praćenje i liječenje je uključen multidisciplinarni tim.

Zaključak: Pravovremeno postavljanje dijagnoze hereditarne hemokromatoze u asimptomatskih bolesnika ključno je za rano započinjanje terapije i prevenciju ireverzibilnih oštećenja organa.

Ključne riječi: HEMOKROMATOZA; ŽELJEZO; FERITIN; DIJETE

UVOD

Hereditarna hemokromatoza (HH) je autosomno recesivna bolest obilježena prekomjernim nakupljanjem željeza u parenhimnim organima s posljedičnim oštećenjem i funkcionalnom insuficijencijom zahvaćenih organa (1). Jedna je od češćih genetičkih metaboličkih bolesti u europskoj populaciji (2). Najzastupljeniji oblik HH je tip 1 uzrokovan alteracijama HFE gena, kojih je poznato više od stotinu. Najčešća je homozigotna C282Y varijanta, koja putem smanjene sinteze hepcidina uzrokuje prekomjernu intestinalnu apsorpciju željeza (1, 2). Liječenje je usmjereno na odstranjenje suviška željeza iz organizma flebotomijama, eritrocitoferezom ili farmakoterapijom inhibitorima protonske pumpe, uz pažljivo i redovito multidisciplinarno praćenje u koje su uključeni hematolog, gastroenterolog, kardiolog, endokrinolog, klinički genetičar i po potrebi druge specijalnosti (3, 4).

Cilj ovog rada je naglasiti važnost ranog prepoznavanja hereditarne hemokromatoze u pedijatrijskoj praksi te pravovremene intervencije.

PRIKAZI BOLESNIKA

Prikaz bolesnika 1: Muško dijete u dobi od 7 godina upućeno je na hematološku obradu zbog blago povišenog serumskog željeza uočenog tijekom rutinskog vađenja krvi. Dječak je bio bez simptoma. Inicijalni laboratorijski nalazi prikazani su u Tablici 1. Jetra se palpирala 1 cm pod desnim rebrenim lukom, a ultrazvuk (UZV) abdomena prikazao je granično povećanu jetru uredne morfologije. Genetskim testiranjem utvrđena je C282Y homozigotnost. Oba roditelja su C282Y heterozigoti. U daljnjem tijeku dječak je redovito praćen klinički, laboratorijski i ultrazvučno. Vrijednosti serumskog željeza su bile u rasponu od 25 do 38 $\mu\text{mol/L}$, a feritina 54 do 146 $\mu\text{g/L}$. Nakon dvije godine

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematologiju, Ilica 197, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Coimbri, Coimbra, Portugal

Tablica 1. Vrijednosti laboratorijskih parametara

Laboratorijski parametar	Bolesnik 1	Bolesnik 2	Bolesnik 3	Referentni interval
E (10 ¹² /L)	4.45	5.01	5.12	4.07 – 5.42
Hb (g/L)	131	162	155	118 – 149
Htc (L/L)	0.378	0.464	0.446	0.354 – 0.450
MCV (fL)	84.9	92.7	87.1	76.5 – 92.1
L (10 ⁰⁹ /L)	6.95	6.70	8.97	4.4 – 11.6
Fe (μmol/L)	23	47	44	8,9 – 21,5
UIBC (μmol/L)	19	12	13	31 – 72
TIBC (μmol/L)	42	59	57	53 – 84
Zasićenost transferina (%)	54,8	79,7	77,2	< 45
Feritin - ili: inicijalna / najviša vrijednost (ng/mL)	39 / 146	62 / 99	66 / 96	10,3 – 55,8
AST (U/L 37°C)	30	21	21	14 – 39
ALT (U/L 37°C)	14	11	16	1 – 37
ALP (U/L 37°C)	320	174	302	179 – 472
GGT (U/L 37°C)	12	9	10	10 – 24

uočen je sistolički šum intenziteta 2/6 uz lijevi rub sternuma, a ultrazvuk srca je bio uredan. Zbog hipovitaminoze D (45.3 nmol/L; referentne vrijednosti 75-125 nmol/L) provedena je supstitucijska terapija tijekom 8 mjeseci. U daljnjem tijeku se redovito multidisciplinarno prati jedanput godišnje. Pet godina od postavljene dijagnoze je bez simptoma, urednog tjelesnog rasta i razvoja, te stabilnih laboratorijskih parametara.

Prikaz bolesnika 2: Žensko dijete u dobi od 12 godina upućeno je na obradu zbog policitemije utvrđene tijekom obrade glavobolje. Inicijalni nalazi pokazali su povišene vrijednosti hemoglobina, serumskog željeza, zasićenosti transferina i feritina (Tablica 1). Kliničkim pregledom bio je čujan sistolički šum intenziteta 2/6 uz lijevi rub sternuma, bez propagacije. UZV srca, elektrokardiogram (EKG), test opterećenja na traci i 24-satni EKG monitoring su bili uredni. Upućena je na pregled gastroenterologu, endokrinologu i neurologu. UZV abdomena je bio uredan. Hormonalni testovi, elektroencefalografija i magnetna rezonanca (MR) mozga su bili u granicama normale. Genetskom analizom je dokazana C282Y homozigotnost. Oba roditelja su heterozigoti za C282Y. U nastavku je redovito multidisciplinarno praćena 1 do 2 puta godišnje. Tri godine od postavljene dijagnoze je bez tegoba, urednog tjelesnog i spolnog razvoja, bez tegoba, stacionarnih laboratorijskih nalaza.

Prikaz bolesnika 3: Žensko dijete u dobi od 12 godina upućeno je na hematološku obradu zbog povišenih vrijednosti hemoglobina, serumskog željeza i feritina (Tablica 1). Od dojenačke dobi je pod nadzorom nefrologa zbog podvostručenja kanal-

nog sustava oba bubrega i vezikoureteralnog refluksa. Somatski status je, osim atopijskog dermatitisa, bio uredan. Ultrazvuk jetre, slezene i gušterače je bio uredan, uz poznatu blažu deformaciju lijevog bubrega i diskretno šire kalikse lijevog kanalnog sustava. EKG, holter EKG monitoring i UZV srca su bili uredni. Genetskim testiranjem utvrđena je C282Y homozigotnost. Preporučena je HFE genotipizacija roditelja. Tri godine od postavljene dijagnoze, bolesnica je u redovitom godišnjem multidisciplinarnom praćenju. Urednog je rasta i spolnog razvoja te stacionarnih laboratorijskih nalaza, bez simptoma i znakova bolesti.

RASPRAVA

HH je autosomno recesivni poremećaj metabolizma željeza obilježen prekomjernom intestinalnom apsorpcijom željeza s posljedičnim odlaganjem željeza u parenhimne stanice vitalnih organa (1). HH može biti uzrokovana alteracijama bilo kojeg gena koji ometa fiziološke procese apsorpcije i eliminacije željeza. Tip 1 uzrokovana je alteracijama u HFE genu, tip 2 alteracijama u genima HJV ili HAMP, alteracije TFR2 gena uzrokuju tip 3, a alteracije u SLC40A1 genu uzrokuju tip 4 HH (5). Najčešći je tip 1 uzrokovana C282Y varijantom (zamjena gvanina alaninom na položaju 845, koja rezultira zamjenom cisteina u tirozin) (2). HFE gen kodira HFE protein koji je važan za regulaciju lučenja hepcidina kao glavnog regulatora ravnoteže željeza u organizmu. Hepcidin se sintetizira u jetri iz koje cirkulacijom dopire do ciljnih stanica, primarno enterocita, hepatocita i makrofaga. Inhibira ulazak apsorbiranog željeza iz duodenuma,

otpuštanje recikliranog željeza iz makrofaga i otpuštanje skladištenog željeza iz hepatocita u plazmu. U fiziološkim uvjetima, varijacije u potražnji za željezom moduliraju ekspresiju hepcidina (1).

Različite genetske alteracije mogu imati različite kliničke fenotipove: klinički definirana hemokromatoza sa znakovima preopterećenja željezom i oštećenjima ciljnih organa, bolest utvrđena biokemijskim testovima s povišenim vrijednostima feritina i zasićenosti transferina bez kliničkih simptoma, te rjeđi oblici s potvrđenom genetskom alteracijom i urednim laboratorijskim parametrima. Patološki proces započinje zbog nemogućnosti eliminacije željeza unesenog hranom (2). Prosječno se dnevno iz hrane apsorbira 1 do 2 mg željeza iz crijevnog lumena u enterocite, odakle se dalje transportira krvlju vezano za transferin do stanica, bilo za njihove metaboličke potrebe ili pohranu. Ne postoji poseban mehanizam izlučivanja željeza, osim ljuštenja epitelnih stanica kože, epitelnih stanica crijeva i menstruacije. U patološkim uvjetima, višak željeza se akumulira u parenhimnim stanicama jetre, srca, gušterače i drugih organa te zbog toksičnih učinaka uzrokuje disfunkcije zahvaćenih organa (6, 7).

Najčešći simptomi HH u ranoj fazi su umor i bolovi u zglobovima, iako do 18 % muškaraca i 5 % žena može biti bez simptoma (4). Hiperpigmentacija kože s karakterističnom brončanom bojom je posljedica povećane proizvodnje pigmenta melanina uslijed odlaganja željeza u koži. Nakupljanje željeza u srcu može uzrokovati kardiomiopatiju restriktivnog i dilatativnog tipa, aritmije i srčano zatajenje. Preopterećenje željezom povezano je i s oštećenom funkcijom vaskularnog endotela i povećanom debljinom intime-medije karotidne arterije i razvojem plakova. Artropatija se najčešće manifestira u drugim i trećim metakarpofalangealnim zglobovima uslijed taloženja željeza u sinovijalni prostor. Dijabetes melitus je posljedica oštećenja beta-stanica gušterače uslijed nakupljanja željeza (4). Ostale endokrine manifestacije uključuju hipogonadotropni hipogonadizam s posljedičnim poremećajem spolnih funkcija i neplodnosti u muškaraca (9). Oslabljena imunološki sustav i sklonost infekcijama uslijed preopterećenja željezom povezan je s poremećajem funkcije CD8+ T limfocita (4). U pedijatrijskoj populaciji je HH najčešće asimptomatska. Rani simptomi su često nespecifični i blagi što otežava dijagnozu. Na HH kod djeteta treba posumnjati ako postoji pozitiv-

na obiteljska anamneza ili povišene vrijednosti zasićenog transferina i serumskog feritina uz isključene druge uzroke sekundarnog preopterećenja (10). Bolje dijagnostičke mogućnosti, prvenstveno genetsko testiranje, kao i bolje poznavanje patofiziologije HH, omogućuju ranije postavljanje precizne dijagnoze. Najčešći simptomi u djece prije postavljanja dijagnoze uključuju umor, malaksalost, bolove u zglobovima i hepatomegaliju (1). Vrlo rijetki oblici juvenilne hemokromatoze s ranim početkom u djetinjstvu i najtežim formama su, uz tipične značajke hemokromatoze, udruženi s kardiomiopatijom, hipogonadizmom i drugim endokrinim disfunkcijama, a uzrokovani su alteracijama HJV (hemojuvelin) i HAMP (hepcidinski antimikrobni peptid) gena, koji su uključeni u sintezu hepcidina. Stoga je u slučaju sumnje na hemokromatozu i negativnih rezultata HFE genotipizacije, u ove djece indicirano proširiti genetsko testiranje na ne-HFE gene (11, 12).

U naših troje bolesnika su abnormalni laboratorijski nalazi - povišene vrijednosti serumskog željeza i zasićenosti transferina - pobudile sumnju na hemokromatozu prije razvoja kliničkih simptoma, zbog čega je učinjena HFE genotipizacija. Genotipizacija je indicirana u svih osoba u kojih je zasićenost transferina veća od 45 % i/ili razine serumskog feritina > 200 µg/L kod žena koje imaju menstruaciju ili 300 µg/L kod muškaraca i žena koje nemaju menstruaciju. Na genetsko testiranje treba uputiti i braću/sestre i roditelje te djecu bolesnika s potvrđenom dijagnozom HH (13). U svih roditelja naših bolesnika kod kojih je učinjena genotipizacija (4 od 6) dokazana je C282Y heterozigotnost. Heterozigoti obično nemaju klinički značajnu bolest, ali imaju laboratorijske promjene (povišene razine feritina ili zasićenosti transferina) bez prisutnosti simptoma ili oštećenja organa (14). Kompleksni heterozigoti za HFE gen (C282Y/H63D) mogu imati blago do umjereno povišene serumske koncentracije željeza, posebice u prisutnosti drugih čimbenika rizika, ali imaju mali rizik za preopterećenje željezom i udružene komplikacije. Kod ovih pojedinaca se preporučuje redovito laboratorijsko praćenje s ciljem ranog otkrivanja eventualnog nakupljanja željeza (15). Kod heterozigota s povišenim vrijednostima serumskih transaminaza i feritina > 1000 µg/L, indicirana je biopsija jetre (16). Biopsija jetre je invazivna pretraga, ali je u navedenih bolesnika važna za procjenu fibroze i odabir daljnjeg liječenja (17). U

slučajevima kada su rezultati HFE genotipizacije negativni, ali postoji klinička sumnja na hemokromatozu, biopsija jetre može pomoći u postavljanju dijagnoze. Prilikom procjene za biopsiju treba razmotriti i druge moguće bolesti jetre i rezultate neinvazivnih testova (18). Pri kvantificiranju taložnja željeza u jetri prednost imaju neinvazivne tehnike, poput magnetske rezonancije jetre.

Osnovno liječenje hemokromatoze predstavljaju ponavljane flebotomije, s ciljem postizanja serumske koncentracije feritina 50–100 µg/L (19). Prosječna dob bolesnika kod započinjanja flebotomija varira u rasponu od 40 do 60 godina, što je sukladno prosječnoj dobi postavljanja dijagnoze (u muškaraca se HH obično dijagnosticira ranije, jer menstrualni gubitak krvi prirodno smanjuje razine željeza kod oboljelih žena) (20). Uz praćenje razine serumskog feritina, važno je održavati vrijednosti hemoglobina iznad 11 g/dL. Nijedan od naših bolesnika nije imao potrebu za flebotomijom kao terapijskom intervencijom, što odgovara rano postavljenoj dijagnozi. Alternativa flebotomiji je eritrocitofereza kojom se selektivno odstranjuju eritrociti, a korisna je kod bolesnika s hipoproteinemijom i/ili trombocitopenijom. Inhibitori protonske pumpe, između ostalih učinaka, inhibiraju apsorpciju željeza i smanjuju učestalost flebotomija (4). Novija farmakološka istraživanja molekule eritroferona, koja djeluje kao regulator aktivnosti hepcidina, daju nadu u farmakološku regulaciju metabolizma željeza (21).

Od iznimne je važnosti redovito multidisciplinarno praćenje koje uključuje hematologa, gastroenterologa, endokrinologa i kardiologa. Najmanje svakih 12 mjeseci kontroliraju se biokemijski parametri (željezo, saturacija transferina, feritin, testovi jetrenih funkcija, alfa-fetoprotein, glukoza natašte i postprandijalno, glikozilirani hemoglobin, spolni hormoni, vitamin D, paratireoidni hormon, kalcij, fosfor u krvi i urinu) i UZV abdomena, a ostale pretrage kao UZV i MR srca ovisno o simptomima te pokazateljima disfunkcije organa (3). U liječenju je potreban individualizirani pristup. Preporučuje se izbjegavanje namirnica bogatih željezom i vitaminom C koji povećava apsorpciju željeza. Također se savjetuje izbjegavati konzumaciju riba i školjki zbog mogućnosti zaraze bakterijom *V. vulnificus* i rizika od sepse (16). Postupnik za dijagnozu HH prikazan je na slici 1.

Zaključno, u radu je prikazano troje djece u dobi 7 do 12 godina, u kojih je postavljena sumnja na hemokromatozu isključivo na temelju abnormalnih laboratorijskih nalaza. Dijagnoza je potvrđena genetskim testiranjem. U rutinskoj pedijatrijskoj praksi, u sve djece s povišenim razinama serumskog željeza, feritina i zasićenosti transferina treba u diferencijalnoj dijagnozi razmotriti i isključiti hemokromatozu. Rana dijagnoza, uvođenje dijetetskih mjera, redovito kliničko praćenje u koje je uključen multidisciplinarni tim te redoviti laboratorijski i ultrazvučni monitoring, ključni su za dobru prognozu HH.

Skraćenice:

ALP	- alkalna fosfataza
ALT	- alanil-aminotransferaza
AST	- aspartat-aminotransferaza
E	- eritrociti
EKG	- elektrokardiogram
Fe	- željezo
GGT	- gama-glutamilttransferaza
Hb	- hemoglobin
HH	- hereditarna hemokromatoza
Htc	- hematokrit
MCV	- prosječni volumen eritrocita (engl. <i>mean corpuscular volume</i>)
MR	- magnetna rezonanca
TIBC	- ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>total iron binding capacity</i>)
UIBC	- nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. <i>unsaturated iron binding capacity</i>)
UZV	- ultrazvuk

LITERATURA

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139(2):393-408, 408.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.013.
- Katsarou MS, Pappasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitam Horm*. 2019;110:201-22. doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.010.
- Adams P, Altes A, Brissot P, et al. Contributors and Hemochromatosis International Taskforce. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatol Int*. 2018;12(2):83-6. doi: 10.1007/s12072-018-9855-0.
- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1202-18. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315.
- Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. In: StatPearls [Internet]. 2024 Oct 6 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>

- Moyer TP, Highsmith WE, Smyrk TC, Gross JB Jr. Hereditary hemochromatosis: laboratory evaluation. *Clin Chim Acta*. 2011;412(17-18):1485-92. doi: 10.1016/j.cca.2011.04.007.
- Srivastava NK, Mukherjee S, Mishra VN. One advantageous reflection of iron metabolism in context of normal physiology and pathological phases. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;58:277-94. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.10.006.
- Haddy TB, Castro OL, Rana SR. Hereditary hemochromatosis in children, adolescents, and young adults. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1988;10(1):23-34. doi: 10.1097/00043426-198821000-00006.
- Štimac D, Milić S. Nasljedna hemokromatoza - mogućnosti u dijagnostici i terapiji. *Acta Med Croat*. 2003;57:237-40.
- Corti P, Ferrari GM, Faraguna MC, et al. Haemochromatosis in children: A national retrospective cohort promoted by the A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica) study group. *Br J Haematol*. 2024;204(1):306-14. doi: 10.1111/bjh.19208.
- Piperno A, Bertola F, Bentivegna A. Juvenile Hemochromatosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. 2005 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1170/>
- Villa Nogueyra S, Trujillo Rodríguez MF, Garcia Oliva ML, et al. The Genetic Diagnostics of Hemochromatosis: Disparities in Low- Versus High-Income Countries. *Cureus*. 2024;16(7):e64074. doi: 10.7759/cureus.64074.
- Tavill AS, Adams PC. A diagnostic approach to hemochromatosis. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(8):535-40. doi: 10.1155/2006/934098.
- Turbiville D, Du X, Yo J, Jana BR, Dong J. Iron Overload in an HFE Heterozygous Carrier: A Case Report and Literature Review. *Lab Med*. 2019;50(2):212-7. doi: 10.1093/labmed/lmy065.
- Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al. HealthIron Study Investigators. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009;50(1):94-101. doi: 10.1002/hep.22972.
- Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* wound infections. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(9):890-3. doi: 10.1097/MCG.0b013e31819069c1.
- Whittington CA, Kowdley KV. Review article: haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(12):1963-75. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01371.x.
- Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE. The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology*. 2011;43(5):433-9. doi: 10.1097/PAT.0b013e3283490e04.
- Barton JC, Parker CJ. HFE-Related Hemochromatosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. 2000 Apr 3 [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301613/>
- Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet*. 2007;370(9602):1855-60. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61782-6.
- Babar S, Saboor M. Erythroferrone in focus: emerging perspectives in iron metabolism and hematopathologies. *Blood Sci*. 2024;6(4):e00198. doi: 10.1097/BS9.000000000000198.

Autor za dopisivanje:

Prof. dr. sc. **Jelena Roganović**, dr. med
Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 6445775
E-mail: jelena.roganovic@kdb.hr

SUMMARY

Hereditary hemochromatosis in a pediatric practice

Jelena Roganović, Izabela Kranjčec, Lea Šarić

Hereditary hemochromatosis is a clinical-pathological syndrome characterized by excessive accumulation of iron in parenchymal organs, leading to subsequent damage of the affected organs. The aim of this paper is to highlight the signs that should raise suspicion of hemochromatosis in routine pediatric practice. We present three children referred for hematological evaluation due to elevated serum iron levels and transferrin saturation. Genetic testing confirmed a homozygous C282Y variant in the HFE gene in all cases, thereby confirming the diagnosis of hereditary hemochromatosis. The patients were further regularly followed up by a multidisciplinary team.

Conclusion: Timely diagnosis of hereditary hemochromatosis in asymptomatic pediatric patients is crucial for the early intervention and prevention of irreversible organ damage.

Key words: HEMOCHROMATOSIS; IRON; FERRITIN; CHILD