

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Hemochromatozė: širdies pažeidimas. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Hemochromatosis: Cardiac Manifestation. Case Report and Literature Review

Sabina Butrimovič, VI kursas, 2 gr.

KLINIKINĖS MEDICINOS INSTITUTAS
Širdies ir kraujagyslių klinika

Darbo vadovas

Med. Dr. Egidija Rinkūnienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Sigita Glaveckaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-19

Studento elektroninio pašto adresas: sabina.butrimovic@mf.stud.vu.lt

1. TURINYS

2. SANTRAUKA.....	3
3. SUMMARY.....	4
4. INTERESŲ KONFLIKTAS.....	5
5. LIGONINĖS LEIDIMAS.....	5
6. SANTRUMPOS.....	5
7. ĮVADAS.....	6
8. DARBO TIKSLAS IR METODAI.....	7
9. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	8
10. APTARIMAS.....	13
11. IŠVADOS.....	20
12. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	20
13. PRIEDAI	25

2. SANTRAUKA

Hemochromatozė tai paveldimas medžiagų apykaitos sutrikimas, kai dėl genų mutacijų, kurie dalyvauja geležies homeostazės palaikyme, organizme sutrinka geležies absorbcija ir jos perteklius kaupiasi įvairiuose organuose, ilgainiui sutrikdantis jų funkciją. Tai yra genetiškai nevienalytė liga, o dažniausia hemochromatozės priežastis yra HFE geno, koduojančio žmogaus homeostatinį geležies reguliatorių, mutacijos.

Hemochromatozė pažeidžia daugelį organų, tačiau pagrindiniai geležies pertekliaus kaupimosi taikiniai yra kepenys, širdis, kasa. Padidėjusi geležies koncentracija lemia toksiškų laisvųjų radikalų formavimąsi audiniuose. Širdies kardiomiocitai yra ypatingai jautrūs oksidaciniam stresui, kuris sutrikdo normalią jų veiklą. Kliniškai širdies pažeidimas dažniausiai pasireiškia kaip aritmijos, kardiomiopatija ar stazinis širdies nepakankamumas.

Nustatyti ligą ankstyvoje stadijoje būna sudėtinga, kadangi pirmieji simptomai paprastai pasireiškia vėlesniame amžiuje ir dažniausiai būna nespecifiniai. Geležies pertekliaus ligą reikėtų įtarti pacientams su teigiama šeimos anamneze arba būdingais laboratoriniais pokyčiais. Anksti diagnozuota liga, paciento stebėjimas ir savalaikis gydymas padeda išvengti sunkių organų pažeidimo komplikacijų.

Pristatomas 46 metų vyras, kuris kreipėsi į gydytoją dėl varginančių dažnų širdies permušimų, klinikinis atvejis. Pacientui buvo diagnozuotas persistuojantis prieširdžių virpėjimas bei nustatyta 1 tipo hemochromatozė. Taip pat pateikiama naujai pasiūlyta hemochromatozės definicija ir aptariamas klinikinis ligos pasireiškimas, širdies pažeidimo dėl geležies sankaupų patogenezė, diagnostika bei gydymas.

Raktažodžiai: Hemochromatozė, širdies pažeidimas, prieširdžių virpėjimas.

3. SUMMARY

Hemochromatosis is an inherited metabolic disorder in which iron absorption is disrupted due to mutations in genes involved in iron homeostasis, resulting in the accumulation of iron in various organs and over time impairing their function. It is a genetically heterogeneous condition, and the most common cause of hemochromatosis is mutations in the HFE gene, which encodes the human homeostatic iron regulator.

Hemochromatosis affects multiple organs, with the liver, heart and pancreas being the primary targets of iron accumulation. Increased iron concentration leads to the formation of toxic free radicals in the tissues. Cardiomyocytes, in particular, are highly susceptible to oxidative stress, which disrupts their normal function. Clinically, cardiac hemochromatosis typically presents as arrhythmias, cardiomyopathy or congestive heart failure.

Early detection of the disease is challenging as the initial symptoms typically appear later in life and often are nonspecific. Hemochromatosis should be suspected in patients with a positive family history or characteristic laboratory changes. Early diagnosis, patient monitoring, and appropriate treatment help prevent severe organ damage complications.

A clinical case of a 46-year-old man who presented with bothersome heart palpitations is reported. The patient was diagnosed with persistent atrial fibrillation and hemochromatosis type 1. Furthermore, a newly proposed definition of hemochromatosis is provided, and the clinical manifestation of the disease, the pathogenesis of hemochromatosis-induced heart damage, diagnosis, and treatment are discussed.

Keywords: Hemochromatosis, heart, atrial fibrillation.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

5. LIGONINĖS LEIDIMAS

Baigiamasis darbas atliktas gavus Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos leidimą 2022-11-17 Nr. SR-6441 (1 priedas).

6. SANTRUMPOS

DS – dešinysis skilvelis

EKG – elektrokardiografija, elektrokardiograma

IF – išstūmimo frakcija

KS – kairysis skilvelis

KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija

KP – kairysis prieširdis

KSUS – kairiojo skilvelio užpakalinė siena

KT – kompiuterinė tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas

PV – prieširdžių virpėjimas

ŠSD – širdies susitraukimo dažnis

TPS – tarpkilvelinė pertvara

TSAT – transferino saturacija (įsotinimas)

TTE – transtorakalinė echokardiografija

7. ĮVADAS

Hemochromatozė – pirmą kartą aprašyta XIX a. viduryje kaip „bronzinis diabetas“, kitaip dar vadinama „geležies pertekliaus liga“ yra viena iš labiausiai paplitusių autosominiu recesyviniu būdu paveldimų medžiagos apykaitos ligų (1-3).

Hemochromatozė apibūdinama kaip metabolinė liga, susijusi su perteklinėmis geležies sandaugomis organizme, dėl kurių atsiranda įvairių parenchiminių organų funkcijos sutrikimų ir yra klasifikuojama į dvi pagrindines grupes: Paveldima hemochromatozė ir įgyta arba kitaip dar vadinama – antrinė (1, 4). Paveldima hemochromatozė literatūroje yra skirstoma į keturis potipius, kuriuos lemia skirtingų genų mutacijų nulemta padidėjusi geležies absorbcija į kraują iš virškinamojo trakto (5).

Hemochromatozės apibrėžimas buvo atnaujintas remiantis 2019 m. Heidelberge vykusio BIOIRON kongreso metu šiai temai skirto tarptautinio seminaro išvados. Buvo prieita prie išvados, kad hemochromatozė turėtų būti apibrėžiama kaip paveldima geležies pertekliaus liga, kurią sukelia hepcidino trūkumas arba atsparumas jam (6). Hecpidinas, nedidelės molekulinės masės peptidinis hormonas, gaminamas kepenyse, yra pagrindinis geležies homeostazės reguliatorius (7). Šis baltymas, sąveikaudamas su ferroportinu – hepcidino receptoriumi, slopina su maistu gaunamos geležies absorbciją dvylikapirštėje žarnoje ir geležies išskyrimą iš blužnies makrofagų. Dėl hepcidino defektų padidėja transferino prisotinimas ir nekontroliuojamas geležies pasisavinimas iš žarnyno, todėl geležies perteklius pradeda kauptis audiniuose ir sukelia hemochromatozė (8, 9).

Paveldimą geležies pertekliaus ligą sukelia mažiausiai penkių genų mutacijos, kurios lemia nepakankamą hepcidino gamybą arba, retais atvejais, atsparumą hepcidino poveikiui (7). Dažniausiai pasitaikantį hemochromatozės tipą, kuris sudaro daugiau nei 80 % visų atvejų, sukelia hepcidino raiškos aktyvatoriaus – HFE – geno mutacijos (3, 10).

Kaip jau buvo minėta, hemochromatozei yra būdingas laipsniškas, nenormalus, geležies sandaugų atsidedėjimas įvairiuose organuose, daugiausia kepenų, kasos ir širdies ląstelėse, kuris ilgai sukelia organų toksiškumą ir disfunkciją (10).

Klinikiniai simptomai daugeliu atvejų pasireiškia vėlai ir priklauso nuo to, kurie organai labiausiai paveikti (11). Dažniausiai liga yra nustatoma atsitiktinai, atlikus laboratorinius tyrimus ir nustatius padidėjusią geležies koncentraciją kraujo serume arba atsiradus tam tikrų organų funkcijų sutrikimams. Ankstyvieji simptomai paprastai būna nespecifiniai, tai gali būti nuovargis, silpnumas, letargija, impotencija, artralgija, odos

hiperpigmentacija ar plaukų slinkimas. Kepenų funkcijos sutrikimai pasireiškia 75 % pacientų (12). Patologinės geležies sankaupos kepenyse gali sukelti hepatomegaliją ir cirozę. Žmonės, kuriems yra diagnozuota hemochromatozė taip pat dažniau serga cukriniu diabetu ir kasos vėžiu (13, 14). Iš čia ir kilęs istorinis ligos pavadinimas „bronzinis diabetas“, nes sergant kepenų hemochromatoze atsiranda tipinė cirozei odos pigmentacija ir dėl kasos pažeidimo (kuris pasitaiko labai dažnai kartu su kepenų ciroze) išsivysto antrinis cukrinis diabetas (3C tipo) (15, 16).

Maždaug 15 % pacientų, sergančių hemochromatoze, pagrindiniai nusiskundimai yra susiję su širdies veiklos sutrikimu (17). Biologiškai aktyvūs geležies jonai sukelia oksidacinį stresą, žeidžiantį audinius, kuriuose kaupiama geležis. Kardiomiocitai dėl intensyvaus geležies jonų pasisavinimo yra labai jautrūs tokio pobūdžio pažeidimams (15). Širdies pažeidimo simptomai išsivysto palaipsniui, po daugelio metų. Dažniausiai tai pasireiškia kaip dilatacinė kardiomiopatija ir stazinis širdies nepakankamumas. Širdies hemochromatozė taip pat gali pasireikšti aritmija ar net staigia mirtimi (17, 18).

Šiame darbe yra aprašomas 46 metų vyro, kuriam buvo nustatyta 1 tipo hemochromatozė sukėlusį dažnus prieširdžių virpėjimo paroksizmus, klinikinis atvejis ir aptariamasis hemochromatozės apibrėžimas, etiologija ir klasifikacija, klinikinis pasireiškimas, širdies pažeidimo patogenezė, diagnostika bei gydymas.

8. DARBO TIKSLAS IR METODAI

Darbo tikslas: Aprašyti paciento, kuriam nustatyta širdies aritmija dėl 1 tipo hemochromatozės klinikinį atvejį, aptarti ligos diagnostiką, eigą bei gydymą. Apžvelgti mokslinėje literatūroje siūlomą atnaujintą hemochromatozės apibrėžimą, klasifikaciją, išaiškinti hemochromatozės inicijuojamo širdies pažeidimo patogenezę, klinikinį ligos pasireiškimą, diagnostiką ir gydymą.

Metodai: Paciento, gydyto Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikos klinikinio atvejo pristatymas ir analizė bei mokslinės literatūros apžvalga naudojantis „PubMed“, „Uptodate“, „ScienceDirect“, „BioMed Central“, „ResearchGate“ duomenų bazėmis.

9. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

2022 metų sausio 20 dieną 46 metų vyras kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų gydytoją kardiologą dėl dažnų širdies permušimų, varginančių jau kelerius metus. Pacientas taip pat paminėjo, kad apie pusę metų jį epizodiškai, dažniausiai antroje dienos pusėje, vargina lengvas nuovargis ir galvos svaigimas bei naktinis prakaitavimas.

Iš anamnezės buvo žinoma, kad pacientas prieš kelis mėnesius buvo tirtas Kaune. Jam buvo atlikta echokardiografija, kuri parodė kairiojo skilvelio (KS) hipertrofiją (tarpskilvelinė pertvara (TSP) – 12 mm; kairiojo skilvelio užpakalinė sienelė (KSUS) – 12 mm), KS išstūmimo frakcija (IF) – normos ribose. Taip pat žinoma, kad atliekant fizinio krūvio tolerancijos testą atsirado ST depresija II, III, aVF, V5, V6 derivacijose, buvo stebimos gausios prieširdžių ir skilvelių ekstrasistolės, tarpais skilveliniai kupletai, stebėta hipertenzinė reakcija į fizinį krūvį. Laboratoriniuose tyrimuose, atliktuose prieš 1,5 metų, buvo nustatytos padidėjusios geležies (40,4-43,3 mmol/l; norma vyrams: 9,5-29,9 mmol/l) ir feritino (757,2-803,7 ng/ml; norma vyrams: 20-300 ng/ml) koncentracijos kraujo serume, hemoglobinas buvo normalus.

Iš gyvenimo anamnezės žinoma, kad pacientas serga arterine hipertenzija, yra turėjęs dvylikapirštės žarnos opos operaciją ir kelerius metu rūko elektronines cigaretes. Jokių medikamentų nevartoja, alergijas neigia.

Iš šeimos anamnezės žinoma, kad pacientas turi du brolius ir seserį, tačiau jokios mediciniškai reikšmingos informacijos apie savo giminaičius nepateikė.

Objektyvios apžiūros metu jokių nukrypimų nuo normos nepastebėta. Ūgis - 180 cm, svoris – 78 kg, kūno masės indeksas – 24,07, arterinis kraujo spaudimas – 122/78 mm/Hg.

Diagnozės patikslinimui pacientui buvo atlikti laboratoriniai bei instrumentiniai tyrimai:

- *Laboratoriniai tyrimai.* Nustatytos ženkliai padidėjusios feritino ir geležies koncentracijos kraujo serume, taip pat nustatyti nukrypę nuo normos: kreatininas, glomerulų filtracijos greitis, šlapimo rūgštis, tiesioginis bilirubinas bei stebėti dinamikoje didėjantys kepenų fermentai (1 lentelė). Bendras kraujo tyrimas be ženklesnių pokyčių, hemoglobinas normos ribose, infekcijų žymenys neigiami.

1 lentelė. Laboratorinių tyrimų rezultatai.

Tyrimas	Rezultatas	Pamatinių biologinių verčių intervalai ar klinikinių sprendimų vertės
Metabolitai		
Kreatininas (µmol/l)	115	Vyr. 64-104
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	65	> 90
Šlapimo rūgštis (µmol/l)	442	Vyr. 208-428
Bilirubinas bendras (µmol/l)	18,2	< 21
Bilirubinas tiesioginis (µmol/l)	6,6	< 5,3
Bilirubinas netiesioginis (µmol/l)	11,6	< 15,7
Angliavandeniai		
Gliukozė(Serumas) (mmol/l)	5,78	4,2-6,1
Baltymai		
Bendras baltymas (g/L)	68,9	66-83
CRB (mg/l)	0,62	<= 5
Fermentai		
AST (GOT) (U/L)	35 → 42	<= 40
ALT (GPT) (U/L)	44 → 57	<= 40
Šarminė fosfatazė (U/L)	79	suaugusių 40-150
Gama GT (U/L)	30 → 56	<= 36
Elektrolitai		
Fe (µmol/l)	40,5	Vyr. 9,5-29,9
Specifiniai baltymai		
Feritinas (µg/l)	1074,03	Vyr. 20-300
Ceruloplazminas (g/L)	0,23	0,2-0,6

Vyr. – vyrams, GFR – glomerulų filtracijos greitis, CRB – C-Reaktyvinis baltymas, AST – aspartataminotransferazė, ALT – alaninaminotransferazė, Gama-GT – gama glutamiltransferazė.

- *Holterio monitoravimas.* Tyrimo pradžioje nustatytas sinusinis ritmas, širdies susitraukimo dažnis (ŠSD) svyravo nuo 41 iki 106 k./min. Buvo užfiksuotos pavienės ir grupinės supraventrikulinės ekstrasistolės, bigeminijos epizodai. Sinusinės tachikardijos fone keli trumpi prieširdžių virpėjimo (PV) epizodai (tachisistolija >200 k./min). PV su prieširdžių plazdėjimo epizodais truko apie 14 valandų, ŠSD buvo 45-202 k./min.
- *Vainikinių arterijų kompiuterinės tomografijos (KT) angiografija.* Vainikinių arterijų anomalijų, kalcinozės židinių sienelėse bei spindžių susiaurėjimų nepastebėta.

Po anksčiau aprašyto ištyrimo pacientui buvo paskirtas gydymas antiaritminiu vaistu - *Bisoprolol* 5 mg per parą ir insulto profilaktikai – *Rivaroxaban* 20 mg per parą. Svarbu paminėti, kad nepaisant to, kad pacientas CHA2DS2-VASc skalėje įvertintas 1 balu, antikoaguliantas buvo paskirtas dėl galimų užsitęsusių PV epizodų.

Įtariant hemochromatozę, dėl padidėjusių geležies ir feritino koncentracijų kraujo serume, padidėjusios TSP ir KSUS bei dažnų PV epizodų, pacientas buvo nukreiptas hematologo ir genetiko konsultacijai. Atlikus paskirtą molekulinį tyrimą buvo nustatyta HFE geno C282Y mutacija, homozigotinė būklė, H63 kodonas nepakitęs.

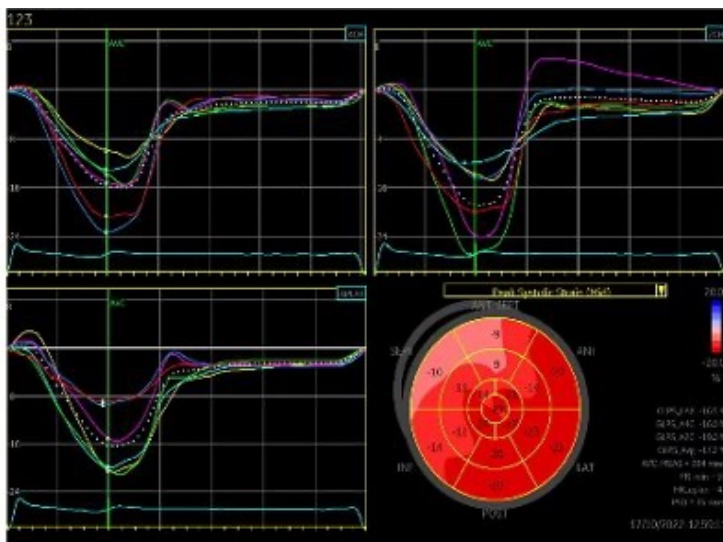
Taigi, remiantis paciento anamneze, atliktais laboratoriniais ir instrumentiniais tyrimais buvo nustatyta klinikinė diagnozė: Hemochromatozė 1 tipo, simptominė forma; Širdies ritmo ir laidumo sutrikimai: Persistuojantis prieširdžių virpėjimas, normosistolinė forma (CHA2DS2-VASc 1b.); Prieširdinė ir skilvelinė ekstrasistolija.

Gydymui, siekiant palaikyti feritino koncentraciją kraujo serume iki 500 µg/l, pacientas buvo nukreiptas eritrocitų aferezės procedūroms, aritmijos gydymui – tęsti paskirtą medikamentinį gydymą.

Per kontrolinį apsilankymą, po trijų mėnesių, pacientas teigė, kad širdies permušimus jausdavo rečiau, tačiau vis dar buvo varginančių epizodų. Per tą laikotarpį pacientui buvo atliktos trys gydamosios eritrocitų aferezės (viena procedūra per mėnesį, vienos procedūros metu pašalinant ir (arba) pakeičiant 400 ml kraujo). Atsižvelgiant į tai, kad farmakologinio gydymo poveikis dažniems PV paroksizmams buvo nepakankamas, pacientas buvo nukreiptas atlikti plaučių venų izoliavimo procedūrą.

Prieš numatomą procedūrą pacientui buvo atlikta KT plaučių venoms įvertinti, echokardiografija širdies funkcijai įvertinti bei širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (MRT) įvertinti galimus struktūrinius pakitimus miokarde.

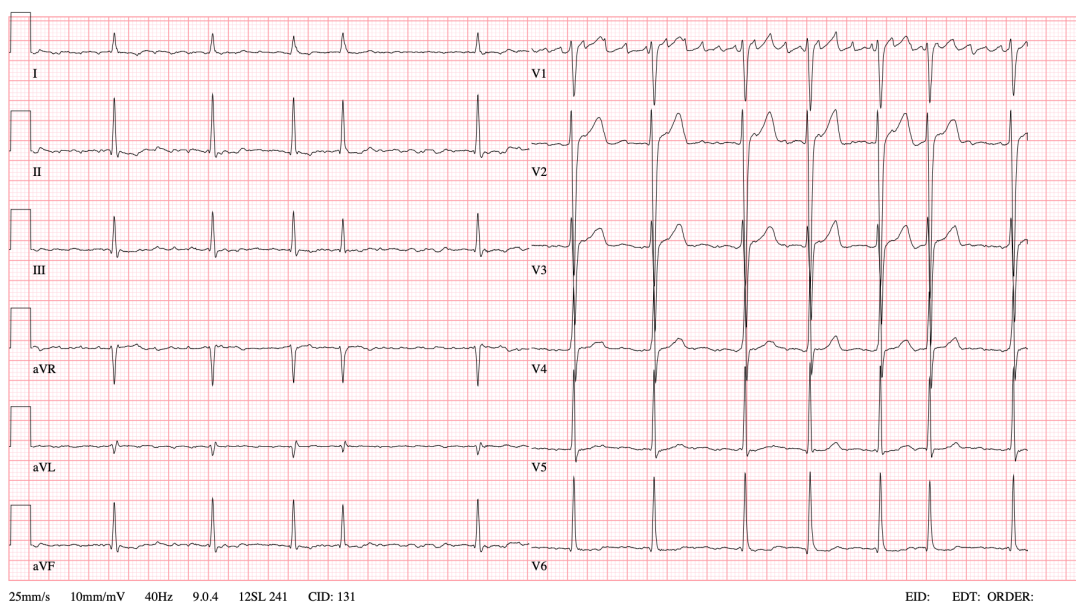
Transtorakalinė echokardiografija (TTE). KS ertmė neišplėsta, inotropija gera, KSIF – 60 %, bendrasis KS išilginės deformacijos koeficientas – 17,2 %, kairiojo prieširdžio (KP) dilatacija III^o, ženkliai sumažėjusi KP išilginė deformacija (KP rezervuaro fazės išilginė deformacija – 14 %) (1 pav.). Dešiniojo skilvelio (DS) ertmė neišplėsta, inotropija gera. Triburio vožtuvo nesandarumas I^o.



1 pav. 2D taškelių žymėjimo echokardiografija. Nustatytas bendrasis kairiojo skilvelio išilginės deformacijos koeficientas – 17,2 %; bendrasis dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginės deformacijos koeficientas – 23,2 %; kairiojo prieširdžio išilginė rezervuarinė deformacija – 14 %.

Širdies MRT. KSIF saikingai sumažinta – 50 %, nustatyta KS dilatacija, jokių židinių bei fibrozių pakitimų KS ir DS neaptikta. TSP – 11 mm, KSUS – 8 mm.

Ryte prieš procedūrą pakartota elektrokardiografija (EKG) (2 pav.) užfiksavo PV.

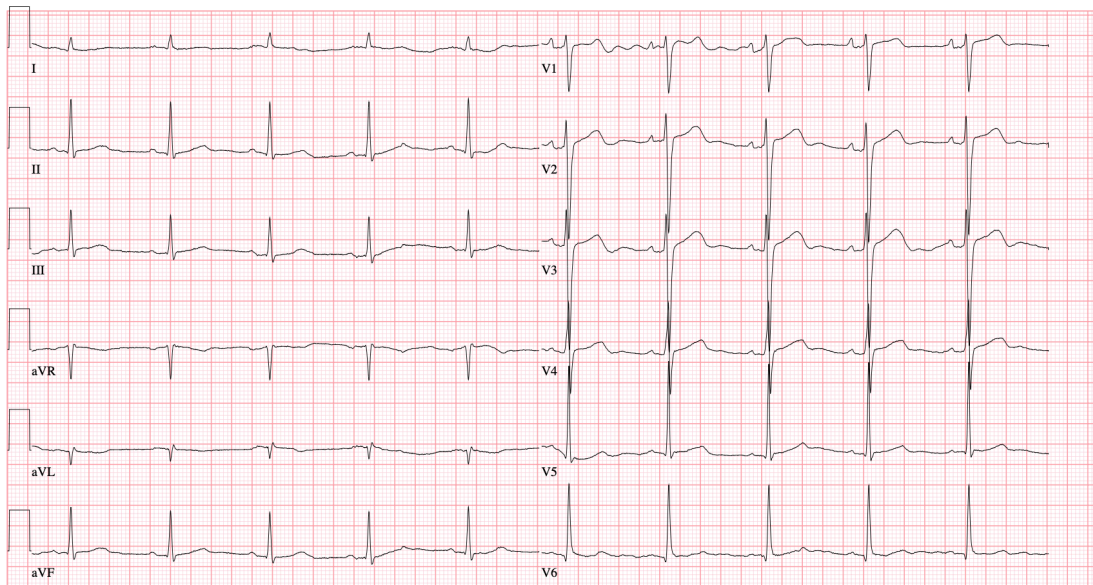


2 pav. Elektrokardiograma: Prieširdžių virpėjimas, širdies susitraukimo dažnis – 73 kartai per minutę. Ryte prieš plaučių venų izoliavimo procedūrą.

2022 m. spalio mėnesį pacientui buvo atlikta plaučių venų izoliacija naudojant radijodažnuminę energiją. Aplink kairės ir dešinės pusės plaučių venas atlikta abliacija naudojant 40W energiją siekiant abliacijos indekso 450 užpakalinės sienelės srityje ir 550

kitur. Papildomai atlikta tarpveninio tarpo abliacija siekiant 450-550 abliacijos indekso. Gautas bidirekcinis blokas. Sinusinis ritmas grąžintas taikant elektros impulsų terapiją.

Po procedūros atlikta EKG (3 pav.) parodė sinusinį ritmą.



3 pav. Elektrokardiograma: Sinusinis ritmas, širdies susitraukimo dažnis – 61 kartas per minutę. Po plaučių venų izoliavimo procedūros.

Rekomendacijos pacientui:

- 1) Po plaučių venų izoliavimo procedūros tausojantis režimas, 1-2 mėnesius riboti didelį fizinį krūvį, emocinį stresą ir alkoholio vartojimą;
- 2) Dietologo konsultacija (mažinti su maistu suvartojamos geležies kiekį);
- 3) Tolimesnė kardiologo priežiūra ir kontrolė;
- 4) Gastroenterologo konsultacija periodiškai įvertinant kepenų funkciją ir galimus pakitimus (sekti kepenų fermentų koncentracijos pokyčius, pilvo ultragarsinio tyrimo atlikimas);
- 5) Nefrologo konsultacija dėl sumažėjusio glomerulų filtracijos greičio ir padidėjusios kreatinino koncentracijos;
- 6) Medikamentinis gydymas *Rivaroksabanu* vieną mėnesį po plaučių venų izoliavimo procedūros, o antiaritminiam gydymui – *Amiodaronas* iki kito apsilankymo pas kardiologą.
- 7) Endokrinologo konsultacija, esant indikacijų (cukrinio diabeto, lytinės funkcijos sutrikimų rizika);
- 8) Genetiko konsultacija paciento broliams ir seseriai.

Kontrolinio apsilankymo metu, po plaučių venų abliacijos procedūros, paciento sveikatos būklė buvo žymiai pagerėjusi. Atliktas pakartotinis Holterio monitoravimo tyrimas: Nustatytas prieširdžių plazdėjimas; mažiausias minutinis ritmo dažnis – 58 k./min, paros

vidurkis – 73 k./min, didžiausias minutinis ritmo dažnis – 115 k./min; 2 skilvelinės ekstrasistolės; pauzių > 2,0 sekundžių ar bradikardijos < 45 k./min epizodų neregistruota; reikšmingo ST segmento kitimo neregistruota.

Pacientui yra žinoma, kad ateityje, kartojantis PV epizodams, gali tekti atlikti pakartotinę plaučių venų izoliavimo procedūrą.

10. APTARIMAS

Apibrėžimas ir etiologija

Paveldima hemochromatozė – daugiasisteminis, progresuojantis medžiagų apykaitos sutrikimas, kuriam būdingas sisteminis geležies perteklius ir kaupimasis įvairiuose parenchiminiuose organuose (17). Ši liga išlieka viena iš labiausiai paplitusių paveldimų metabolinių ligų. Nors geografinis hemochromatozės paplitimas apima visą pasaulį, tačiau dažniausiai ji pasireiškia Šiaurės Europos gyventojų populiacijose, kuriose serga maždaug 1-2 iš 500 žmonių (19, 20). Įvedus į internetinę mokslinės literatūros paiešką raktažodį „hemochromatozė“ atsiranda nemažai mokslinės literatūros šaltinių, kuriuose yra minimi du pagrindiniai geležies pertekliaus ligos tipai – paveldima ir įgyta, tačiau šiandien yra siūlomas naujas hemochromatozės apibrėžimas ir juo paremta klasifikacija (7, 17).

Tradiciškai paveldima hemochromatozė yra siejama su genų, kurie lemia padidėjusią geležies absorbciją į kraują, mutacijomis, o įgytos arba antrinės hemochromatozės pagrindinės priežastys, tai daugybiniai kraujo perpylimai (β -talasemija, mielodisplastiniai sindromai), neefektyvi eritropoezė, per didelis geležies suvartojimas su maistu (6). Reikšmingas skirtumas, kad paveldimos hemochromatozės atveju geležies perteklius daugiausia kaupiasi parenchiminėse ląstelėse, o, pavyzdžiui, transfuzinės hemochromatozės atveju geležis nusėda retikuloendotelinėse ląstelėse (11).

Remiantis pastarojo BIOIRON draugijos susitikimo Heidelberge išvadomis, terminas „hemochromatozė“ turėtų būti vartojamas apibūdinti genetinę klinikinę patologinę būklę, kuriai yra būdingi: padidėjusi transferino saturacija (TSAT) ir su geležies sankaupomis organuose susiję klinikiniai požymiai ir/ar simptomai (1, 7). Siūloma, kad hemochromatozė būtų siejama su baltymo hepcidino trukūmu arba rezistentiškumu (6, 7). Tai lemia homozigotiniai arba sudėtiniai heterozigotiniai hepcidino geno (HAMP) ir hepcidino sintezę didinančių genų, tokių kaip HFE, HJV ir TFR2, pakitę genotipai (21). Geležies pertekliaus

ligos, nors ir genetinės kilmės, kuomet jas lemia mechanizmai nesusiję su hepcidino trūkumu ar rezistentiškumu turėtų būti priskiriamos prie ne – hemochromatozės sukeltų genetinių geležies pertekliaus ligų. Tai apimtų tokias ligas, kaip feroportino liga arba paveldima aceruloplazminemija (6, 7).

Feroportino liga yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kurią sukelia SLC40A1 geno defektai. Dažniausios mutacijos yra susijusios su feroportino eksportuojančios funkcijos praradimu, dėl kurio atsiranda geležies kaupimasis kepenyse ir blužnyje (22).

Klasifikacija

Mokslinėje literatūroje bei gairėse paveldimos hemochromatozės klasifikacija yra grindžiama atitinkamų genų mutacijomis bei klinikiniu pasireiškimu (2 lentelė). Ši klasifikacija yra oficialiai patvirtinta OMIM (ang. *Online Mendelian Inheritance of Man*) duomenų bazėse (6, 7).

2 lentelė. OMIM patvirtinta paveldimos hemochromatozės klasifikacija.

Klasifikacija; Tipas	Genai, lokalizacija	Paveldėjimo tipas	Transferino saturacija. Klinikinis pasireiškimas
Su HFE susijusi hemochromatozė; 1 tipas	HFE, 6 chr.	AR	Padidėjusi TSAT. Pasireiškia suaugusiems, vyrams būdinga sunkesnė ligos eiga. Kliniškai pasireiškia įvairiai, tačiau vyrauja kepenų pažeidimas ir artritas.
Nesusijusi su HFE hemochromatozė; 2A tipas	HJV (hemojuvelinas), 1 chr.	AR	Padidėjusi TSAT. Ankstyva pradžia (iki 30 m.). Vyrauja širdies ir endokrininės sistemos pažeidimai.
Nesusijusi su HFE hemochromatozė; 2B tipas	HAMP (hepcidino genas), 19 chr.	AR	Padidėjusi TSAT. Ankstyva pradžia (iki 30 m.). Vyrauja širdies ir endokrininės sistemos pažeidimai.
Nesusijusi su HFE hemochromatozė; 3 tipas	TFR2 (transferino receptorių 2 genas), 7 chr.	AR	Padidėjusi TSAT. Labai retas, panašus į 1 tipo.
Feroportino liga; 4A tipas	SLC40A1 (feroportino genas), 2 chr.	AD	Žema – normali TSAT. Pasireiškia suaugusiems. Būdingos geležies sankaupos blužnyje, silpnaprotystė, anemija.

Feroportino liga; 4B tipas		AD	Padidėjusi TSAT. Labai retas, panašus į 1 tipo, tačiau būdinga sunkesnė ligos eiga ir ankstesnis pasireiškimas.
-------------------------------	--	----	---

AR – autosominis recesyvinis, AD – autosominis dominantinis, TSAT – transferino saturacija.

Pristatytas klinikinis atvejis, kuriame aprašomas I tipo hemochromatozės nulemtas prieširdžių virpėjimas. Pacientui nustatytas homozigotinis HFE geno C282Y mutacijos genotipas. Su HFE genu susijusi hemochromatozė, literatūroje dar vadinama C282Y hemochromatozė, yra labiausiai paplitęs, geriausiai aprašytas ir dominuojantis hemochromatozės tipas (8, 9). C282Y mutacijos variantas HFE gene yra būdingas 10 – 15 % Šiaurės Europos gyventojų, maždaug 1/150 žmonių turi homozigotinį genotipą, o didžiausias jo paplitimas užfiksuotas Airijoje ir Didžiojoje Britanijoje (20). HJV geno mutacijų didžiausias paplitimas yra Pietų Azijoje, o feroportino liga labiau būdinga afrikiečiams (7).

Klinikinis pasireiškimas

Klinikinis hemochromatozės pasireiškimas yra įvairus (3 lentelė), priklausomai nuo klinikinio ligos penetrantiškumo, geležies pertekliaus sankaupų organizme vietos ir kiekio (23, 24). Negrįžtami organų pažeidimai pasireiškia mažiau nei dešimtdaliui pacientų kuriems nustatoma homozigotinė C282Y mutacija. Nustatyta, kad esant hemochromatozę lemiančių genų mutacijoms klinikinis fenotipas pasireiškia nuo 24 % iki 43 % vyrų ir nuo 1 % iki 14 % moterų. Moterims klinikiniai požymiai dažnai pasireiškia kiek vėlesniame amžiuje, dėl su menstruacijomis reguliariai netenkamos geležies (25, 26)

3 lentelė. *Klinikinis hemochromatozės pasireiškimas.*

Organas/organų sistema	Klinikinis pasireiškimas
Bendrai (nespecifiniai simptomai)	Silpnumas, galvos svaigimas, letargija, apatija, svorio kritimas
Kepenys	Hepatomegalija, kepenų cirozė, hepatoceliulinė karcinoma (30 % sergančių kepenų ciroze)
Oda	„Bronzinė“ oda, hiperpigmentacija, vėlyvoji odos porfirija
Kasa	Cukrinis diabetas, kasos vėžys
Judėjimo ir atramos sistema	Artralgijos, artritas, chondrokalcinozė
Endokrininė sistema	Hipotiroidizmas, hipogonadizmas, libido sumažėjimas, amenorėja, impotencija
Širdies ir kraujagyslių sistema	Kardiomiopatija, stazinis širdies nepakankamumas, aritmijos

Širdies pažeidimas yra dažnas klinikinis hemochromatozės pasireiškimas. Jis apima įvairius simptomus ir gali sukelti kardiomiopatiją, širdies nepakankamumą, aritmiją ar net staigią mirtį (17, 27).

Širdies pažeidimo patogenezė

Geležies pertekliaus kaupimasis širdyje prasideda palaipsniui, kai didėjant geležies kiekiui kraujyje, sumažėja transferino gebėjimas surišti geležies jonus (18). Pasiekus feritino kaupimo pajėgumą geležis išsiskiria į ląstelę hemosiderino ir laisvosios, aktyvios ir toksiškos geležies pavidalu, kuri dėl savo cheminių savybių, sukelia oksidacinį stresą. Fentono reakcijos metu, katalizuojant geležį, susidaro labai reaktyvūs ir toksiški hidroksilo ir superoksido radikalai (18, 28, 29). Širdies ir endokrininės ląstelės yra ypač jautrios oksidaciniam stresui, nes jose yra daugiau mitochondrijų ir mažiau antioksidantų (18, 29). Oksidacinis stresas miokarde mažina elektromechaninį ryšį ir lemia kalcio jonų citoplazmos koncentracijos padidėjimą kardiomiocituose, dėl to sutrinka atsipalaidavimas ir sulėtėja susitraukimas. Oksidacinis stresas sukelia ląstelių membranų peroksidaciją, todėl nutrūksta ATP gamyba (12). Be to, laisvieji geležies jonai gali tiesiogiai pažeisti DNR ir suaktyvinti fibroblastų proliferaciją, diferenciaciją ir sukelti širdies fibrozę (29, 30).

Širdyje geležies perteklius kaupiasi nuo epikardo sluoksnio link endokardo. Geležies sankaupos taip pat gali apimti visą laidumo sistemą. Dažniausiai yra pažeidžiamas atrioventrikulinis mazgas. Verta pažymėti, kad pati geležis pasižymi proaritmėmis savybėmis (10). Klinikiniai tyrimai rodo, kad oksidacinis stresas, o ne sisteminė geležies perkrova, yra pagrindinė pacientų, sergančių hemochromatoze, aritmijos priežastis. Dažniausiai pasitaikanti aritmija yra prieširdžių tachiaritmija – paroksizminis PV (18, 29).

Dėl geležies kaupimosi miokarde vystosi hemochromatozės sukelta kardiomiopatija, kuriai yra būdinga sistolinė ir/ar diastolinė širdies disfunkcija bei kuri tokiems pacientams tampa pagrindine stazinio širdies nepakankamumo priežastimi. Dėl KS diastolinės disfunkcijos, kai sutrinka hemodinamika ir padidėja prisipildymo slėgis, pacientai gali jausti dusulį. Ligai sunkėjant išsivysto dilatacinė kardiomiopatija su sumažėjusia KSIF. Abiejų skilvelių nepakankamumas lemia plaučių, periferinę bei kepenų perkrovą (23, 30).

Diagnostika

Pakankamai ilgas latentinis hemochromatozės periodas suteikia galimybę anksti diagnozuoti ir pradėti taikyti gydymą, kad ateityje būtų išvengta sunkių pažeistų organų

nepakankamumo komplikacijų. Nuoseklus ir kruopštus paciento anamnezės surinkimas bei objektyvus įvertinimas ir atitinkamas tolesnis diagnostikos ir stebėjimo planas yra svarbiausi aspektai siekiant šito tikslo (31).

Hemochromatozę galima įtarti jeigu yra teigiama šeimos anamnezė, atsitiktinai nustatomi padidėję kepenų fermentai, nustatomos endokrinopatijos ar kitų organų pažeidimo požymiai. Tokiais atvejais labai svarbu tinkamai ir išsamiai surinkti anamnezę ir objektyviai įvertinti pacientą (24).

Mūsų aprašytu atveju pacientas minėjo, kad didelė geležies koncentracija serume laboratoriniais tyrimais buvo nustatyta anksčiau. Verta paminėti, kad pradinis hemochromatozės įtarimas yra grindžiamas biocheminiais kraujo pakitimais. Be padidėjusių feritino ir geležies koncentracijų reikšmingas ir gana lengvai prieinamas geležies pertekliaus žymuo yra TSAT. Transferinas yra baltymas surišantis ir pernešantis geležį tarp audinių, o TSAT - procentinė transferino dalis, prie kurios yra prisijungusi geležis – parodo su transferinu surištos geležies kiekį, kuris didėjant geležies atsargoms organizme didėja (24). Padidėjusi TSAT > 45 % ir feritino koncentracija kraujyje > 200 µg/L moterims ir > 300 µg/L vyrams nurodo, kad organizme yra geležies perteklius ir tokiems pacientams yra tikslingas genetinis ištyrimas dėl HFE geno mutacijos (24, 29, 32, 33). Nėra tiksliai apibrėžtų ribinių serumo feritino ir geležies koncentracijų verčių, kurios nurodytų apie galimas geležies sankaupas miokarde, tačiau remiantis klinicine praktika bei sisteminių apžvalgų išvadomis žinoma, kad širdis yra labai jautri greitam ir dideliame geležies kiekyje padidėjimui kraujo plazmoje ankstyvoje ligos vystymosi stadijoje. Feritino kiekis kraujo serume nekoreliuoja su geležies nusėdimu miokarde laipsniu. Gausus geležies pertekliaus nusėdimas miokarde gali atsirasti nepaisant mažo feritino kiekio kraujo serume (10). Verta prisiminti, kad padidėjusi feritino koncentracija taip pat gali būti sergant virusiniu hepatitu, nealkoholine suriebėjusių kepenų liga, alkoholine kepenų liga ir kitomis lėtinėmis uždegiminėmis ligomis (24, 34).

Tolimesnis klinikinis ištyrimas apima EKG, Holterio monitoravimą, TTE, MRT, retais atvejais – širdies biopsiją (10).

EKG. Paprastas ir lengvai prieinamas tyrimas. Neturi reikšmingos diagnostinės vertės ankstyvoje ligos stadijoje, nes pokyčiai paprastai atsiranda ligai pažengus, nors net ir tada jie gali būti nespecifiniai. Esant pažengusiai hemochromatozei gali atsirasti širdies nepakankamumui būdingi pokyčiai (QRS komplekso, ST-T anomalijos), atrioventrikulinė blokada, supraventrikulinės ar skilvelinės aritmijos (24, 29).

Darbe pristatytame klinikinio atvejo aprašyme ramybės EKG buvo naudingas tyrimas, kadangi pacientui, kuris skundėsi širdies permušimais, buvo nustatyti širdies ritmo ir laidumo sutrikimai.

TTE. Vienas iš svarbiausių tyrimų diagnozuojant hemochromatozės sukeltą širdies pažeidimą tiek ankstyvoje, tiek vėlyvoje ligos stadijoje. Ankstyviausi požymiai – miokardo hipertrofija, KS diastolinė disfunkcija. Ligai progresuojant nustatoma dilatacinė kardiomiopatija su sumžėjusia KSIF. Taip pat yra būdingi pakitę širdies ertmių matmenys, išilginės deformacijos vertės. Taigi echokardiografija leidžia nustatyti ir stebėti ankstyvuosius pokyčius bei pradėti taikyti gydymą ikiklinikinėje stadijoje (24, 29, 35).

Aprašytu paciento atveju TTE parodė normalius, neišsiplėtusius skilvelius, tačiau leido nustatyti gerokai sumažėjusią KP išilginę deformaciją, KP išsiplėtimą – kas yra būdinga hemochromatozės sukeltam širdies pažeidimui.

Širdies MRT. Jautrus ir specifiškas tyrimas diagnozuojant širdies pažeidimus. Geležies perkrovos sunkumo laipsnis vertinamas pagal T2 relaksacijos laiko sutrumpėjimą (< 20 ms laikomas širdies geležies perkrovos požymiu) (4 lentelė) (10). MRT rekomenduojama atlikti kiekvienam pacientui, kuriam yra diagnozuota hemochromatozė ir nustatyta feritino koncentracija kraujyje > 1000 ng/ml (10, 29).

Tirtam pacientui širdies MRT nenustatė jokių židinių / skaidulinių pokyčių skilvelių miokarde. T2 relaksacijos laikas nebuvo vertintas dėl techninių kliūčių.

4 lentelė. *Geležies perkrovos sunkumo laipsnio miokarde ir rizikos susirgti staziniu širdies nepakankamumu vertinimas pagal MRT T2 relaksacijos laiką.*

T2 relaksacijos laikas	Rizika susirgti staziniu širdies nepakankamumu
> 20 ms	Maža rizika
10 – 20 ms	Vidutinė rizika. Tikėtina, kad miokarde yra geležies pertekliaus sandaupos
< 10 ms	Didelė rizika. Reikalingas neatidėliotinas gydymas

Širdies biopsija. Klinikinėje praktikoje pacientams sergantiems hemochromatoze atliekama išimtiniais atvejais. Didelė klaidingai neigiamų rezultatų rizika, kadangi geležies sandaupos nebūna tolygiai pasiskirsčiusios miokarde (29).

Gydymas

Pagrindinis hemochromatozės gydymo tikslas yra mažinti geležies kiekį kraujo serume, siekiant sumažinti širdies, kepenų bei kitų organų pažeidimų išsivystymo riziką arba mažinti esamus širdies arba kitų organų funkcijos sutrikimus (32, 36).

Hemochromatozės gydymas turėtų prasidėti nuo tinkamos dietos – būtina mažinti su maistu suvartojamos geležies kiekį. Pagrindinis hemochromatozės gydymo būdas yra flebotomija – kraujo nuleidimas. Pacientams, kurie netoleruoja šio gydymo būdo arba jis yra kontraindikuotinas yra taikomas medikamentinis gydymas chelatais (10, 28). Alternatyvus gydymo būdas – gydymosi aferezės – tai selektyvus eritrocitų pašalinimas (su arba be eritropoetino skyrimo) (10, 24). Hemochromatozės gydymas eritrocitų aferezės būdu lyginant su flebotomija yra pranašesnis, nes pastebėta, kad feritino kiekio sumažėjimas pasiekiamas greičiau ir vienam pacientui tenka mažiau procedūrų. Tiriant hemochromatoze sergančius pacientus, gydymosi eritrocitų aferezės sumažino bendrą procedūrų skaičių ir trukmę beveik 70 % lyginant su flebotomija (37-39).

Esant hemochromatozės sukeltiems organų pažeidimams bei funkcijų sutrikimams turi būti taikomas simptominis gydymas. Pristatyto paciento atveju, be pagrindinės ligos gydymo eritrocitų aferezėmis, buvo taikytas aritmijos gydymas. Verta paminėti, kad PV yra dažniausiai pasitaikanti širdies aritmija ir pagrindinė insulto priežastis. Trys pagrindiniai PV gydymo tikslai yra palengvinti simptomus, išvengti kardiomiopatijos išsivystymo ir sumažinti insulto riziką (40, 41). Pateiktu atveju pacientui ritmo kontrolei buvo skirtas antiaritmiskas vaistas – beta adrenoblokatorius, tačiau dėl nepakankamo medikamentinio gydymo efektyvumo buvo nuspręsta atlikti plaučių venų izoliavimo procedūrą. Įrodyta, kad plaučių venos atlieka svarbų vaidmenį inicijuojant dažnus PV paroksizmus (41, 42). Tyrimai parodė, kad plaučių venų abliacija radijodažnuminiu kateteriu gali veiksmingai pašalinti ektopinių dūžių inicijuojamą PV (41, 43). Taip pat didėja įrodymų patvirtinančių, kad plaučių venų abliacija yra pranašesnė už gydymą antiaritmiais vaistais sinusiniam ritmui palaikyti, pavyzdžiui, daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, išgyvenamumas be aritmijos praėjus 1 metams po abliacijos yra 50-75 %, o vartojant antiaritmiskus vaistus – tik 10-30 % (41-43).

Rekomendacijos

Pacientai, kuriems yra diagnozuotos paveldimos medžiagų apykaitos ligos turi būti nuolat stebimi gydytojų specialistų. Aprašytu atveju pacientui yra rekomenduojamas ilgalaikis gydytojų stebėjimas: kardiologo, gastroenterologo (stebėti dinamikoje kepenų

funkciją), endokrinologo (dėl galimo endokrininės sistemos organų pažeidimo), taip pat dietologo konsultacija dėl tinkamos dietos ir genetiko konsultacija broliams ir seseriai.

11. IŠVADOS

Hemochromatozė yra priskiriama prie paveldimų medžiagų apykaitos ligų, kurioms yra būdingas sisteminis geležies perteklius organizme ir kurios, be abejo, turi įtakos gyvenimo kokybei ir, netaikant atitinkamo gydymo, trukmei. Įvardijama kaip daugiasisteminė liga hemochromatozė gali pažeisti įvairius organus, dažniausi taikiniai – kepenys, kasa, skydliaukė, lytinės liaukos, širdis, sąnariai ir oda. Pirmieji ligos klinikiniai simptomai paprastai išryškėja vėlai, todėl tai suteikia galimybę atrinkti pacientus, kuriems yra teigiama šeimos anamnezė arba atsitiktinai aptikti geležies pertekliui organizme būdingi laboratoriniai pokyčiai. Anksti diagnozuota liga, paciento stebėjimas ir savalaikis gydymas padeda užkirsti kelią organų pažeidimų vystymuisi bei išvengti sunkių, o kartais net mirtinų komplikacijų.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>
2. Pantopoulos K. Inherited Disorders of Iron Overload. Front Nutr [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 16];5. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2018.00103>
3. Hollerer I, Bachmann A, Muckenthaler MU. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. Haematologica. 2017 May;102(5):809–17.
4. Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, Rodstein MAM, Baroni RH, Rocha MS, et al. MR Imaging Findings of Iron Overload. RadioGraphics. 2009 Oct;29(6):1575–89.

5. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Archives of Medical Science* [Internet]. 2018;14(3):560–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949916/>
6. Brissot P, Brissot E. What’s Important and New in Hemochromatosis? *Clin Hematol Int*. 2020 Aug 5;2(4):143–8.
7. 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):3018–29.
8. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016 Apr;24(4):479–95.
9. Traeger L, Enns CA, Krijt J, Steinbicker AU. The hemochromatosis protein HFE signals predominantly via the BMP type I receptor ALK3 in vivo. *Commun Biol*. 2018 Jun 8;1(1):1–7.
10. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci AMS*. 2018 Apr;14(3):560–8.
11. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Feb 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>
12. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. [Updated 2022 Oct 9]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>
13. hemochromatosis.pdf [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/docs/pdfs/liver/hemochromatosis.pdf
14. Hemochromatosis Clinical Presentation: History and Physical Examination, Screening [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/177216-clinical>
15. Greif EF. Hemochromatosis (pancreatic manifestations) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/haemochromatosis-pancreatic-manifestations-1>
16. Julián-Serrano S, Yuan F, Barrett MJ, Pfeiffer RM, Stolzenberg-Solomon RZ. Hemochromatosis, Iron Overload–Related Diseases, and Pancreatic Cancer Risk in

- the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2021 Sep 3;30(11):2136–9.
17. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, et al. Hereditary Hemochromatosis: A Cardiac Perspective. *Cureus* [Internet]. 2021 Nov 29;13(11). Available from: <https://www.cureus.com/articles/78361-hereditary-hemochromatosis-a-cardiac-perspective>
 18. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiology in review* [Internet]. 2014 [cited 2019 Dec 13];22(2):56–68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503941>
 19. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2011 Jun 24;54(1):328–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149125/>
 20. Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo CL, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ* [Internet]. 2019 Jan 16;364:k5222. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334179/>
 21. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *European Journal of Human Genetics*. 2015 Jul 8;24(4):479–95.
 22. Ward D, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochimica et biophysica acta* [Internet]. 2012 Sep 1;1823(9):1426–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718258/>
 23. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2022 Jun;77(2). Available from: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2022/06/PIIS01688278220021121.pdf>
 24. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from:

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1089326114000932?scrollTo=%23h1000021>

25. Hemochromatosis Clinical Presentation: History and Physical Examination, Screening [Internet]. Medscape.com. 2019. Available from:
<https://emedicine.medscape.com/article/177216-clinical>
26. Abdelkrim Z, Khannoussi W, El Mekkaoui A, Kharrasse G, Ismaili Z. Compound Heterozygous C282Y/H63D Mutation in Hemochromatosis: A Case Report. *Open Journal of Clinical Diagnostics*. 2016;06(03):30–5.
27. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2019 Aug;114(8):1202.
28. Albakri A. Iron overload cardiomyopathy: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management using iron chelators. *Intern Med Care* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 16];2(1). Available from:
<https://www.oatext.com/iron-overload-cardiomyopathy-a-review-of-literature-on-clinical-status-and-meta-analysis-of-diagnostic-and-clinical-management-using-iron-chelators.php>
29. Rozwadowska K, Dani A, Sikorska K, Raczak G. HEMOCHROMATOZA DZIEDZICZNA OCZAMI KARDIOLOGA. *Ann. Acad. Med. Gedan*. 2017, 47, 104–112. Available from: <https://annales.gumed.edu.pl/articles/202.pdf>
30. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-Overload Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cardiac Failure*. 2010 Nov;16(11):888–900.
31. Demant AW, Schmiedel A, Büttner R, Lewalter T, Reichel C. Heart failure and malignant ventricular tachyarrhythmias due to hereditary hemochromatosis with iron overload cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2007 Dec 1;96(12):900–3.
32. Albakri A. Iron overload cardiomyopathy: A review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management using iron chelators. *Intern Med Care* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 16];2(1). Available from:
<https://www.oatext.com/iron-overload-cardiomyopathy-a-review-of-literature-on-clinical-status-and-meta-analysis-of-diagnostic-and-clinical-management-using-iron-chelators.php>
33. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron Overload Cardiomyopathy in Clinical Practice. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2253–63.

34. Koperdanova M, Cullis JO. Interpreting raised serum ferritin levels. *BMJ* [Internet]. 2015 Aug 3;h3692. Available from: <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h3692.full>
35. Olson LJ, Baldus WP, Tajik AJ. Echocardiographic features of idiopathic hemochromatosis. *The American Journal of Cardiology* [Internet]. 1987 Oct 1 [cited 2023 May 15];60(10):885–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002914987910411>
36. UpToDate. (n.d.). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hemochromatosis-beyond-the-basics#H15> In-Text Citation: (UpToDate, n.d.)
37. Muncunill J, Vaquer P, Galmés A, Obrador A, Parera M, Bargay J, et al. In hereditary hemochromatosis, red cell apheresis removes excess iron twice as fast as manual whole blood phlebotomy. *J Clin Apheresis*. 2002;17(2):88–92.
38. Liu H, Liu H, Shen J, Sun C, Guo C, Lin H, et al. A clinical analysis of erythrocytapheresis for the treatment of polycythemia. *Transfus Apher Sci*. 2013 Apr 1;48(2):229–33.
39. Rombout-Sestrienkova E, De Jonge N, Martinakova K, Klöpping C, van Galen KPM, Vink A, et al. End-Stage Cardiomyopathy Because of Hereditary Hemochromatosis Successfully Treated With Erythrocytapheresis in Combination With Left Ventricular Assist Device Support. *Circulation: Heart Failure*. 2014 May;7(3):541–3.
40. Atrial Fibrillation Treatment & Management: Approach Considerations, Risk-Management Decisions, Management of New-Onset AF [Internet]. *Medscape.com*. 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/151066-treatment>
41. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2023 May 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-catheter-ablation?source=related_link#H1
42. Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating From the Pulmonary Veins | *Circulation* [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.100.18.1879?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
43. Bunch TJ, Cutler MJ. Is pulmonary vein isolation still the cornerstone in atrial fibrillation ablation? *J Thorac Dis*. 2015 Feb;7(2):132–41.

13. PRIEDAI

1 priedas:

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2022-11-14 Nr. SR- 6441
| 2022-11-15 Nr. GR-9779

butrimovics@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Sabina Butrimovič** rengdama mokslinį darbą „Hemochromatozė: širdies pažeidimas. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė E. Rinkūnienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt