HEMOCHROMATOZĖS DIAGNOSTIKA IR AUTOPSIJOS REIKŠMĖ. KLINIKINIS ATVEJIS

Ieva Mažeikaitė¹, Dalius Banionis¹, Sigitas Laima^{1,2}, Algimantas Jasulaitis¹

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,

² Valstybinė teismo medicinos tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos

Raktažodžiai: geležies perteklius, geležies kaupimo liga, staigi mirtis, autopsija.

Santrauka

Hemochromatozė – bronzinė liga, kitaip dar vadinama geležies pertekliaus ar geležies kaupimo liga, kuriai būdingas organų (ypač kepenų, taip pat – kasos, širdies, sąnarių, kaulų, hipofizės, odos, nagų) pažeidimas dėl geležies pertekliaus organizme. Paveldima hemochromatozė yra viena dažniausių genetinių ligų tarp baltosios rasės žmonių. Šiaurės Europos populiacijoje nuštatoma 1 iš 220-250. Pirminė hemochromatozė – tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, dažniausia susijusi su HFE genu. Pirminės hemochromatozės eiga iki vidutinio amžiaus (40-60 metų) asimptominė. Hemochromatozei būdinga triada: kepenų cirozė, cukrinis diabetas ir odos hiperpigmentacija. Kardiomiocitų pažeidimas sukelia širdies veiklos nepakankamumą ir gali būti staigios mirties priežastis. Dažniausiai liga diagnozuojama atsitiktinai – nuštačius padidėjusią geležies koncentraciją kraujo serume ir pasireiškus sunkioms, kartais mirtinoms komplikacijoms. Sergant paveldima hemochromatoze nuštatomas padidėjęs serumo feritinas bei transferino įsotinimas. Paveldimą hemochromatozę diagnozuoti padeda genetinis ištyrimas – HFE geno C282Y, H63D mutacijų nuštatymas. Pagrindinis hemochromatozės gydymo principas – sumažinti geležies toksinį poveikį. Pirminės hemochromatozės gydymo būdas yra flebotomija (kraujo nuleidimas). Pacientams, kuriems flebotomija yra kontraindikuotina arba jie netoleruoja šio gydymo metodo, taikomas medikamentinis gydymas – chelatais, kepenų transplantacija atliekama retai.

Išvadas

Hemochromatozė – literatūroje kitaip dar vadinama ge-

ležies pertekliaus (angl. *iron overload*) ar geležies kaupimo liga (angl. *iron storage disease*). Tai susirgimas, kuriam būdingas organų (ypač kepenų, taip pat – kasos, širdies, sąnarių, kaulų, hipofizės, odos, nagų) pažeidimas dėl geležies pertekliaus organizme. Klinikiniai ligos simptomai pasireiškia vėlai. Dažniausiai liga diagnozuojama atsitiktinai – nuštačius padidėjusią geležies koncentraciją kraujo serume ir pasireiškus sunkioms, kartais mirtinoms komplikacijoms. Nors literatūroje akcentuojamas kepenų ir kasos pažeidimas, ne mažiau reikšmingas yra geležies pertekliaus sukeltas miokardo pakenkimas. Todėl ūmus širdies veiklos nepakankamumas gali būti staigios mirties priežastis. Svarbu laiku diagnozuoti geležies kaupimo ligą ir taikyti patogenezinį gydymą. Esant dažnam ligos paplitimui, būtų tikslinga rutiniškai atlikti genetinius tyrimus kūdikiams nuštatant hemochromatozę. Staigių mirčių atvejais, kai neišryškėję akivaizdūs vidaus organų pakitimai, histologinius preparatus reiktų dažyti Perlso reakcija (*Perls prussian blue reaction*) dėl galimo geležies kaupimo organuose.

Darbo tikslas: aptarti mokslinės literatūros duomenis apie hemochromatozės epidemiologiją, etiologiją, klinikinius simptomus, diagnostikos ir gydymo galimybes. Prištatyti klinikinį atvejį: paciento, kurį ištiko staigi mirtis, o galutinė diagnozė buvo nušatyta tik atlikus autopsinį tyrimą.

Tyrimo objektas ir metodai

Parengiant straipsnį buvo apžvelgti PubMed, GeneReviews, Medline duomenų bazėse esantys straipsniai, kuriuose analizuojami hemochromatozės diagnostikos būdai ir problemos, pavėluoto diagnozavimo priežastys, pasekmės ir autopsinio tyrimo svarba rizikos grupių identifikavimui.

Epidemiologija. Paveldima hemochromatozė yra viena dažniausių genetinių ligų tarp baltosios rasės žmonių. Liga paplitusi visame pasaulyje, dažniausiai nuštatoma šiaurės Europos populiacijoje – 1 iš 220-250 [1, 2].

Etiologija. Pirminė hemochromatozė – tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, dažniausiai su HFE genu

susijusi hemochromatozė. 1996 metais *John Feder* su bendraautoriais paskelbė, kad pacientams, kuriems hemochromatozė pasireiškė fenotipiškai, buvo nustatytos HFE geno (lokalizuotas 6 chromosomos trumpajame petyje) C282Y ir H63D mutacijos, ypač kilusiems iš šiaurės Europos [3, 4]. 80% pacientų, sergančių paveldima hemochromatoze, nustatoma C282Y mutacija. Dalis pacientų heterozigotinės formos su C282Y ir H63D mutacijomis. Reikšmingos mutacijos kituose geležies metabolizmą nulemiančiuose genuose, kurie koduoja: hemojuveliną (HJV), hepcidiną (HAMP), transferino receptorių 2 (TFR2), ferroportiną (SLC40A1) [4, 5].

Antrinės hemochromatozės priežastys: geležies nepaudojimas ir kaupimasis, kai slopinama eritropoezė; geležies perteklius dėl didelio suirusių nepilnaverčių eritrocitų kiekio – nesavalaikė hemolizė bei yrant eritrocitams po transfuzijos. Antrinei hemochromatozei svarbios įgimtos ir įgytos priežastys, kurių metu vyksta minėti procesai (1 lentelė) [6, 7].

Klinikiniai simptomai. Pirminės hemochromatozės eiga iki vidutinio amžiaus (40-60 metų) asimptominė [8]. Klinikiniai simptomai pasireiškia vėlyvose ligos stadijose, kai sutrinka organų funkcijos, o histologinio tyrimo metu audiniuose randama gausi hemosiderino depozicija. Hemochromatozei būdinga triada: kepenų cirozė, cukrinis diabetas ir odos hiperpigmentacija [7].

Kepenų pažeidimas. Geležis akumuliuojasi kepenų ląstelėse, vystosi hepatomegalija, kepenų fibrozė ir cirozė. Dažniausia geležies kaupimo ligos išraiška yra mikronodulinė kepenų cirozė, asocijuota su cukriniu diabetu. Pirminė hemochromatozė gali komplikuotis hepatoceliuline karcinoma (HCC), kartu nustatoma ir cirozė. Literatūroje aprašomi atvejai, kai pacientams HCC išsivysto be kepenų cirozės. Pastebėta, kad cholangiokarcinomos atvejų dažnis didėja [6, 9]. 45% pacientų, sergančių paveldima hemochromatoze, miršta dėl HCC [10].

1 lentelė. Antrinės hemochromatozės priežastys

Įgimtos	Įgytos
Talasemija	Dažnos transfuzijos
Pjautuvo formos ląstelių anemija	Mielodisplazinis sindromas
Sideroblastinė anemija	Lėtinės kepenų ligos (alkoholinė kepenų cirozė, steatohepatitas)
Paveldima sferocitozė	Dažnos hemodializės
Įgimta diseritropoetinė anemija	Po portokavalinio šuntavimo procedūros
Vėlyvoji odos porfirija	Geležies preparatų ar papildų perdozavimas
Piruvato kinazės deficitas	Geležies perteklius maiste
<i>Diamond-Blackfan</i> anemija	

Cukrinis diabetas. Geležies perteklius yra cukrinio diabeto išsivystymo rizikos veiksnys. Naujausi tyrimai rodo, kad sergantiems paveldima hemochromatoze cukrinis diabetas nustatomas 13-22%, o sutrikusi gliukozės tolerancija – 18-30%. Geležis, kuri kraujo plazmoje yra nesusijungusi su pernešančiu baltymu transferinu, sukelia oksidacinį stresą. Šis mechanizmas sukelia ląstelių, tarp jų kasos β ląstelių, pažeidimą. Hemochromatozės sukulto cukrinio diabeto gydymui būtinas insulinas [11].

Širdies pažeidimas. Hemochromatozei būdingas širdies pažeidimas. Kardiomiocituose geležis atpalaiduojama kaip hemosiderinas ar laisva forma. Susidaro aktyvuotas O₂ ir reaktyvūs tarpiniai O₂ produktai, kurie inicijuoja lipidų peroksidaciją, membranos pralaidumo pokyčius – įvyksta kardiomiocitų nekrozė [12, 13].

Sergant antrine hemochromatoze kardiomiopatija pasireiškia dažniau nei pirminė. Nustatyti du širdies pažeidimo fenotipai. Pirmasis tipas – dilatacinė kardiomiopatija, kuriai būdinga kairiojo skilvelio remodeliacija su kameros išsiplėtimu ir sienelės raumens išplonėjimu. Sutrikusi sistolinė funkcija sąlygoja nepakankamą minutinį širdies tūrį organizmo metaboliniams poreikiams užtikrinti. Antrasis tipas – restrikcinė kardiomiopatija, pasireiškia kairiojo skilvelio diaštolinė disfunkcija (ribojamas skilvelio prisipildymas), kraujo tūris išmetamas sištolės metu yra normalus, tačiau vystosi plautinė hipertenzija, galiausiai įvyksta dešiniojo skilvelio dilatacija [7]. Skilvelių pažeidimas sukelia širdies veiklos nepakankamumą ir staigią mirtį. Supraventrikulinės aritmijos ar atrioventrikulinė blokada pasireiškia dėl laidžiosios sistemos pažeidimo [7, 12]. Geležies pertekliaus sukelta kardiomiopatija yra grįžtamas procesas, tik tais atvejais, kai liga diagnozuojama anksti ir skiriamas agresyvus gydymas chelatais [14].

Hipogonadizmas, impotencija, amenorėja. Geležies depozitai hipofizėje sukelia pogumburio – hipofizės – gonadų ašies pakenkimą. Išsivysto hipogonadizmas, impotencija, amenorėja. Vyrams, kuriems pasireiškia izoliuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas, reikia įtarti hemochromatozę. Jeigu hipogonadizmas diagnozuojamas ankstyvoje stadijoje, gali regresuoti. Androgenų terapijos taikymas padidina hepatoceliulinės karcinomos riziką [11].

Artropatija, artralgijos. Sergant paveldima hemochromatoze pasireiškia artropatija – progresuojantis poliartritas. Pirmiausia pažeidžiami antras ir trečias metakarpofalanginiai (MKF) sąnariai. Priežastis, dėl kurios pažeidžiami MKF sąnariai, nežinoma. Gali būti pakenkti stambieji sąnariai (klubo, kelio, čiurnos, peties, alkūnės). 30% pacientų liga manifestuoja sąnarių pažeidimo simptomais. Pacientams, vyresniems nei 50 metų, artropatija dažniausiai nustatoma jau diagnozavus hemochromatozę. Artropatijos

dažnis svyruoja nuo 24% iki 81%. Faktoriai, susiję su pasireiškimu: amžius, serumo feritino koncentracija $>1000 \mu\text{g/mL}$ ir C282Y homozigotiškumas. Dažniausi simptomai yra sąnarių sustingimas, skausmingi judesiai ir nežymus sąnarių patinimas. Klasikiniu atveju uždegiminis procesas sąnariuose minimalus, tačiau uždegiminiai simptomai gali kisti. Jie ypač ryškūs sergant kalcio pirofosfatų dihidratų kristalų susikaupimo liga (pirofosfatine artropatija). Hemochromatozė yra antrinės pirofosfatinės artropatijos priežastis [15, 16].

Osteoporozė. 25 – 50% pacientų nuštatoma osteoporozė. Dažniausiai osteoporozė pasireiškia dėl hemochromatozės sukkelto kitų organų pažeidimo, pavyzdžiui, hipogonadizmo, pažengusios kepenų ligos [16].

Odos hiperpigmentacija. Alopecija. Koilonichija. Odos hiperpigmentacija yra vėlyvas ligos simptomas. 90% pacientų paveldimos hemochromatozės diagnozės nuštatymo metu aptinkama odos pigmentacija. Odos pigmentacija dažniausiai yra generalizuota. Kartais pigmentacija ryškesnė nuo saulės neapsaugotose vietose – veide, tiesiamuosiuose dilbių, plaštakų dorzaliniuose paviršiuose, blauzdose ir kelių srityje [17]. Paciento oda būna: bronzinės spalvos (atsiranda dėl baziniame sluoksnyje padidėjusios melanino depozicijos); pilkos spalvos (dėl geležies kaupimosi) [17, 18]. 15-20% pacientų stebima gleivinių pigmentacija [17]. Nušatyta, kad yra koreliacija tarp epidermyje esančios geležies koncentracijos ir kepenyse esančių sankauptų [19]. Koilonichija nuštatoma 50% sergančiųjų hemochromatoze, lokalizuota ichtiozė pasitaiko 40%, kai kuriems pacientams atsiranda alopecija, odos atrofija [17, 18].

Diagnostika

Laboratorinė diagnostika. Dažnai liga diagnozuojama atsitiktinai – profilaktinio patikrinimo metu, kai aptinkama padidėjusi geležies koncentracija kraujo serume. Sergant paveldima hemochromatoze nušatomas padidėjęs serumo feritinas bei transferino įsotinimas (TS) (moterims paprastai $>50\%$, vyrams $>60\%$). Šie rodikliai rodo padidėjusias geležies atsargas organizme. Serologiniai geležies žymenys (TS, feritinas) paprasti ir informatyvūs tyrimai, kai dar nėra ryškios klinikinės simptomatikos bei kepenų cirozės [1, 4, 5].

Genetinis ištirimas. Paveldimos hemochromatozės diagnozę patvirtina HFE geno C282Y, H63D mutacijų nušatymas [1, 2, 4, 5, 9]. Genetinį tyrimą rekomenduojama atlikti, jei TS $\geq 45\%$ arba serumo feritino lygis (vyrams $>300 \text{ ng/mL}$, moterims $>200 \text{ ng/mL}$). *The American Association for the Study of Liver Diseases* rekomenduoja atrankinę patikrą (laboratoriniai ir genetiniai tyrimai) pacientams, kurių pirmos eilės giminaičiai sergo paveldima hemochromatoze

asocijuota su HFE genu, ir taip užtikrinti ankstyvą ligos diagnozę ir komplikacijų prevenciją [1].

Instrumentiniai tyrimai. Atliekamas krūtinės ląšos rentgenologinis tyrimas. Kompiuterinė tomografija (KT) ir magnetinių branduolių rezonanso tyrimas (MRT) naudingi stebėti ligos dinamiką. MRT tyrimas informatyvus vertinant širdies pažeidimą [14].

Kepenų biopsija. Sergant paveldima hemochromatoze rekomenduojama atlikti kepenų biopsiją, jeigu kepenų fermentai (ALT, AST) yra padidėję arba feritino koncentracija $>1000 \mu\text{g/L}$. Pacientams, kurie nėra C282Y homozigotinės ar heterozigotinės formos, bet turi geležies kaupimo fenotipinių požymių, taip pat rekomenduojama biopsija ligai diagnozuoti ir numatyti prognozę [1, 4].

Autopsija. Autopsija svarbi nuštatant hemochromatozę mirusiems, kai liga nebuvo diagnozuota asmeniui esant gyvam. Diagnozuojant hemochromatozę autopsijos metu, svarbiausias tyrimas yra histologinis, kai organų preparatai dažomi Perlsio reakcija (*Perls prussian blue reaction*). Autopsijos metu diagnozuota hemochromatozė, kuri paveldima genetiškai, gali apsaugoti mirusiojo pirmos eilės artimuosius diagnozuojant ir gydant šią ligą. Svarbu atlikti autopsiją staigios mirties atvejais, kai nėra akivaizdžių sužalojimų, patologinių vidaus organų pokyčių, o anamnezės duomenys apie mirusiojo sveikatą iki mirties yra minimalūs.

Gydymas. Flebotomija. Pagrindinis hemochromatozės gydymo principas – sumažinti geležies toksinį poveikį. Pirminės hemochromatozės gydymo būdas yra flebotomija – kraujo nuleidimas. Flebotomijos efektyvumą parodo: sumažėjusi odos hiperpigmentacija, nuovargis bei kepenų fibrozės laipsnis, nušatomas atlikus kepenų biopsiją [4, 20]. Kraujo nuleidimas neveiksmingas gydant MKF artropatiją, hipogonadizmą, diabetą ir kepenų cirozę [1, 2, 4]. Flebotomijos metu pašalinama 500 ml kraujo kas savaitę, kol hemoglobino koncentracija tampa 120 – 130 g/L. Geležies atsargų išsekvojimas laikomas efektyviu, jeigu serumo feritino koncentracija $\leq 50 \text{ ng/mL}$ ir serumo transferino įsotinimas $<50\%$. Pacientams taikomos 4 – 8 flebotomijos per metus siekiant išlaikyti serumo feritino koncentraciją $\leq 50 \text{ ng/mL}$ [1, 2, 4, 18].

Chelatų terapija. Pacientams, kuriems flebotomija yra kontraindikuotina arba jie netoleruoja šio gydymo metodo, taikomas medikamentinis gydymas – chelatais. Šie preparatai pašalina nesurištą su transferinu geležį iš kraujo plazmos ir ląstelių – organizmas apsaugomas nuo žalingo laisvos geležies poveikio. Naudojami vaistiniai preparatai: deferaziroksas, deferipronas, deferoksaminas [1, 4].

Chirurginis gydymas. Ortotopinė kepenų transplantacija atliekama, kai nuštatoma galutinės stadijos kepenų liga.

Be to, transplantacija gali būti gydymo būdas pacientams, kuriems yra dekompenzuota cirozė ar HCC. Pacientų, sergančių hemochromatoze, pooperacinės baigtys yra blogos dėl infekcijų, ypač pirmaisiais metais po chirurginės intervencijos bei kardiomiopatijos [2, 4].

Klinikinis atvejis

53 metų vyras buvo hospitalizuotas į ligoninės reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių dėl tris paras

trunkančio intensyvaus pilvo skausmo ir vieno epizodo vėmimo juodu krauju.

Paciento bendra būklė labai sunki, dekompenzuota. Arterinis kraujo spaudimas (AKS) 70/40 mmHg, širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) 172 k./min., stebima ryški vazokonstrikcija, cianozė. Pilvas palpuojant skausmingas pagal vizualinę analogijos skalę (VAS) 8 balai, raumenys įtempti.

Laboratorinių tyrimų rezultatai nustatė: leukocitozę (leukocitų skaičius – $16,3 \times 10^9/L$), lengvą laipsnio anemiją (hemoglobino koncentracija – 119 g/L), ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą (šlapalo koncentracija – 13,7 mmol/L, kreatinino koncentracija – 136 $\mu\text{mol/L}$), elektrolitų disbalansą – hiperkalemiją (5,8 mmol/L), hiponatremiją (134 mmol/L), hipochloremiją (95,4 mmol/L), ūminį kepenų funkcijos nepakankamumą (aspartatamino transferazė (AST) – 717 U/L, alaninaminotransferazė (ALT) – 1351 U/L, hemolizę (bendroji bilirubino koncentracija – 171 $\mu\text{mol/L}$, tiesioginio bilirubino koncentracija – 37,4 $\mu\text{mol/L}$), hipokoaguliaciją (aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (APTT) – 46 s, protrombino komplekso aktyvumas (SPA) – 17%, tarptautinis normalizuotas santykis (INR) – 2,96). Kraujyje rasta 0,1‰ etilo alkoholio. Taip pat metabolinę (laktatinę) acidozę (pH – 6,975, anglies dioksido parcialinis slėgis (pCO₂) – 36,4 mmHg, deguonies parcialinis slėgis (pO₂) – 21,5 mmHg, laktatai – 15 mmol/L). Diagnozė: nepatikslingų medžiagų toksinis poveikis, dauginis organų funkcijos sutrikimas.

Tolimesnis ligos progresavimas buvo žaibiškas. Pacientas intubuojamas, pradedama dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV). Pilvas skausmingas, žarnų peristaltika neišsklausoma. Įleistas nazogastrinis zondas – gautas skaidrus skystis su nedideliu

1 pav. Kasos acinusų dažymas hematoksilinu – eozinu

2 pav. Kasos dažymas Perlso reakcija

3 pav. Perlso reakcija – kepenys

4 pav. Perlso reakcija – inkštai

5 pav. Inkštai. Dažyta PAS (panaudojant periodinę rūgštį ir Šifo reagento reakciją) metodu

6 pav. Plaučiai – Perlso reakcija

kiekiu hematino (apie 300 ml). Išryškėjo bradikardija. Pacientas gaivinamas (skirti medikamentai: adrenalinas, amiodoronas, atropinas, natrio bikarbonato tirpalas, nor-adrenalinus). Širdies veikla atsištatė. Stebima anurija. Pakartoti laboratoriniai tyrimai nuštatė: progresuojančią hipokoaguliacinę būklę (APTT – 216 s; SPA <6%; INR <6,3; fibrinogenas – 0,3 g/L), kartu padidėję D-dimerai – 200 000 µg/L, tokie rodikliai gali rodyti krešėjimo faktorių iš-eikvojimą ir tebevykstančią diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją. Paciento hemodinamika nestabili (AKS – 70/30 mmHg). Progresuoja inkstų funkcijos nepakankamumas (šlapalo koncentracija – 12 mmol/L, kreatinino koncentracija – 194 µmol/L). Išsekus organizmo gyvybiniais rezervams – konstatuojama mirtis.

Dėl staigios (nuo hospitalizacijos nepraėjus 24 valandoms) ir neaiškios mirties priežasties atlikta autopsija, kurios metu buvo aptikti netikėti radiniai. Kasa izoliuotai išoriškai ir pjūvyje pilkšvai juodos spalvos, be aplinkinių audinių reakcijos. Širdis 495 g svorio, kairiojo skilvelio svoris 140 g, dešiniojo – 90 g. Širdies vožtuvų apimties bei traktų rodikliai – parodė dilatacinę hipertrofinę kardiomiopatiją. Histologiškai vidaus organuose stebimi hemosiderino depozitai. Kasoje stebima: židininė fibrozė, lipidozė, hemosiderinas acinozinių ląstelių citoplazmoje (1-2 pav.). Širdies netolygi pilnakraujystė, smulkiažidininė perivaskulinė miokardo fibrozė, hemosiderinas kardiomiocituose. Histologiškai – kepenyse šazinė pilnakraujystė, smulkia-vakuolė hepatocitų lipidozė, hemosiderinas hepatocituose (3 pav.), smulkiažidininė hepatocitų nekrozė. Suformuluota diagnozė: pagrindinė liga – nenuštatytos pirminės kilmės hemochromatozė, remiantis autopsijos metu rašta juoda kasa, histologinio tyrimo duomenimis (hemosiderino depozicija hepatocituose, kardiomiocituose, kasos acinozinių ląstelių, inkstų kanalėlių epitelio (4-5 pav.) ir antinksčių ląstelių citoplazmoje). Pagrindinės ligos komplikacijos – dilatacinė hipertrofinė kardiomiopatija, metabolinė acidozė, prieširdžių virpėjimas, širdies funkcijos nepakankamumas, ūmus širdies ir kvėpavimo veiklos sutrikimas. Gretutinės ligos – širdies vainikinių arterijų aterosklerozės III stadija, kepenų suriebėjimas, galvos smegenų minkštųjų dangalų fibrozė.

Diskusija

Sergant hemochromatoze geležis kaupiasi vidaus organuose, todėl klinikinė ligos išraiška gali būti įvairialypė (pasireiškia – kardiomiopatija, artritu, odos hiperpigmentacija, nevaisingumu ir kt.), kai simptomai išryškėja tik vėlyvose ligos stadijose. Būtent todėl ši patologija dažnai lieka neįtarta, kai ištinka staigi mirtis.

Hospitalizacijos metu pacientas buvo detalai ištirtas,

atlikta daug tyrimų, tačiau liga nebuvo diagnozuota. Visgi svarbu atkreipti dėmesį, jog nebuvo atlikti rutininiai tyrimai, tokie kaip – geležies koncentracijos nušatymas kraujo serume, transferino įsotinimo bei serumo feritino tyrimai, kurie būtų leidę įtarti hemochromatozę. Tik autopsinio tyrimo rezultatai atskleidė staigios mirties priežastį. Pilkšvai juoda kasos spalva padėjo įtarti geležies kaupimo ligą. Atlikti histologiniai tyrimai naudojant specialų dažymo metodą patvirtino diagnozę. Vis dėlto diferencijuoti, ar tai buvo pirminė, ar antrinė hemochromatozė, sudėtinga. Galutinai pirminės hemochromatozės diagnozę patvirtina tik genetiniai tyrimai [4, 5].

Autopsinis tyrimas leidžia išaiškinti iki mirties nediagnozuotos hemochromatozės atvejus, taip nuštatomi ir taikant prevencines priemones apsaugomi pirmos eilės giminės. Mirtinų hemochromatozės sukeltų baigčių išvengti padeda periodiškai atliekamos flebotomijos – nuleidžiant kraują [21].

Išvados

Kadangi hemochromatozės klinikiniai simptomai ilgai nepasireiškia, todėl liga dažnai diagnozuojama pavėluotai. Dėl medicinos mokslo pažangos ir spartaus technologijų vystymosi hemochromatozė diagnozuojama dažniau ir ankstyvose ligos stadijose. Reikia detalai ištirti pacientus, kuriems pasireiškia akivaizdūs kepenų pažeidimo požymiai – hemochromatozės diagnozei eksliuduoti. Autopsijos metu mirusiajam pirmą kartą nušatčius hemochromatozės diagnozę, turi būti genetiškai tiriami mirusiojo pirmos eilės giminaičiai siekiant diagnozuoti hemochromatozę ir laiku suteikti gydymą.

Literatūra

1. 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): 328-43. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24330>
2. Ulvik RJ. The liver in haemochromatosis. *J Trace Elem Med Biol* 2015 Jul; 31: 219-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.08.005>
3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A. et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996 Aug; 13(4): 399-408. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0896-399>
4. Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 Aug; 7(6): 517-30.

- <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2013.816114>
5. Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci* 2012; 13(2): 1497-511.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms13021497>
 6. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007 Sep 21; 13(35): 4755-60.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i35.4755>
 7. Kremaštinis DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011 Nov 15; 124(20): 2253-63.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050773>
 8. Seckington R, Powell L. HFE-Associated Hereditary Hemochromatosis. *GeneReviews®* [Internet]. [Cited in 2015 Sep 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1440/>.
 9. Zarrilli F, Elce A, Scorza M, Giordano S, Amato F, Castaldo G. An update on laboratory diagnosis of liver inherited diseases. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 697940.
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/697940>
 10. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2014 Mar; 3(1): 31-40.
<http://dx.doi.org/10.1159/000343856>
 11. Vantighem MC, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau JL, Saudubray JM, Douillard C. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis* 2012 Jan 28; 7:11
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-11>
 12. Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol* 2015 Jul 8; 9(Suppl 2): 29-38.
 13. Cheng CF, Lian WS. Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 740573.
 14. Kondur AK, Li T, Vaitkevicius P, Afonso L. Quantification of myocardial iron overload by cardiovascular magnetic resonance imaging T2* and review of the literature. *Clin Cardiol* 2009 Jun; 32(6): E55-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/clc.20310>
 15. van Vulpen LF, Roosendaal G, van Asbeck BS, Mašbergen SC, Lafeber FP, Schutgens RE. The detrimental effects of iron on the joint: a comparison between haemochromatosis and haemophilia. *J Clin Pathol* 2015 Aug; 68(8): 592-600.
<http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202967>
 16. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep* 2014 Jan; 16(1): 393.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11926-013-0393-4>
 17. Sredoja Tišma V, Bulimbašić S, Jaganjac M, Stjepandić M, Larma M. Progressive pigmented purpuric dermatitis and alopecia areata as unusual skin manifestations in recognizing hereditary hemochromatosis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2012; 20(3): 181-6.
 18. Brandhagen DJ, Fairbanks VF, Baldus W. Recognition and management of hereditary hemochromatosis. *Am Fam Physician* 2002 Mar 1; 65(5): 853-60.
 19. Wright JA, Richards T, Srai SK. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Front Pharmacol* 2014 Jul 10; 5: 156.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2014.00156>
 20. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006 Aug; 44(2): 472-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21260>
 21. Panella M, Koehler SA, Shakir A, Williams K. Unsuspected hereditary hemochromatosis at forensic autopsy: its presentation, confirmation, and implications. *Am J Forensic Med Pathol* 2011 Mar; 32(1): 20-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/PAF.0b013e318187decb>

DIAGNOSTICS OF HEMOCHROMATOSIS AND POST – MORTEM AUTOPSY IMPORTANCE: CASE REPORT

I. Mažeikaitė, D. Banionis, S. Laima, A. Jasulaitis

Key words: iron overload, iron storage disease, sudden death, autopsy.

Summary

Hemochromatosis (also called iron overload or iron storage disease) is the disease which is characterised by organ (especially liver, also, pancreas, heart, joints, bones, hypophysis, skin and nails) lesion because of iron overload in the system. Hereditary hemochromatosis is one of the most common genetic disorder in Caucasians. In the Northern Europe population, 1 of 220-250 is identified. Primary hemochromatosis is a disease inherited in an autosomal recessive way, usually related to HFE gene. The course of primary hemochromatosis till midlife (40-60 years) is asymptomatic. The triad is characteristic to hemochromatosis: liver cirrhosis, diabetes and skin hyperpigmentation. Lesion of cardiomyocytes arouses heart deficiency and can cause sudden death. Usually, the disorder is diagnosed accidentally – after diagnosing the enlarged iron concentration in blood serum and after the emergence of severe, sometimes deadly complications. Having the hereditary hemochromatosis, enlarged serum ferritin and transferrin saturation are diagnosed. Hereditary hemochromatosis can be diagnosed by genetic examination – finding of HFE gene and C282Y, H63D mutations. The main principle of hemochromatosis treatment is reducing the toxic effect of iron. Treatment of primary hemochromatosis is flebotomy (removing blood). Those patients, for whom flebotomy is counter-indicated or who do not tolerate this method of treatment, have medication treatment applied – with chelates, liver transplantation is rarely performed. This article presents the analysis of the clinical case of the patient, who had sudden death and final diagnosis was determined only after performing autopsy investigation, and the review of hemochromatosis epidemiology, etiology, clinical symptoms, the newest recommendations for diagnostics and treatment.

Correspondence to: mazeikaite.ieva.vumf@gmail.com