

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Clinical features, diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: a literature review

Martyna Vyčaitė¹, Kotryna Laukaitytė¹, Vitalija Petrenkienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Gastroenterology, Kaunas, Lithuania

Abstract

Background. Hereditary hemochromatosis (HH) is a genetic disease characterised by increased transferrin saturation and liver iron overload, in the absence of anaemia and/or reticulocytosis. HH is the most common autosomal recessive disorder in whites, with a prevalence of 1 in 300 to 500 individuals. Males are more frequently affected than females and disease prevalence increases with age.

Aim: to review the clinical features, diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis.

Methodology. Literature sources were selected from PubMed database following dates from 2016 to 2022 using keywords and their combinations: Hereditary hemochromatosis, Hemochromatosis, HFE gene, phlebotomy, p.Cys282Tyr, cardiac hemochromatosis, hemochromatosis classification, hepatic iron overload.

Results. Clinical HFE hemochromatosis is characterized by excessive storage of iron in the liver, skin, pancreas, heart, joints, and anterior pituitary gland. In most cases, the disorder can be easily diagnosed, particularly since the advent of genetic testing, and readily treated by phlebotomy. All patients with HH need to be non-invasively assessed for the presence of liver fibrosis at diagnosis to guide appropriate treatment and follow-up. Dietary and lifestyle modifications can help to reduce iron accumulation and to prevent or limit organ damage and disease complications.

Conclusions. Early diagnosis is very important for the course of the patient's disease, as timely treatment with repeated phlebotomies helps prevent its progression and liver cirrhosis. Patients diagnosed with hemochromatosis should have life-long follow-up of ferritin and transferrin saturation levels in blood serum, monitor iron excess in organs and their pathology through radiological examinations, and continue regular treatment with phlebotomies.

Keywords: hereditary hemochromatosis, HFE gene, phlebotomy, liver cirrhosis.

Paveldimosios hemochromatozės klinikinės išraiškos, diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Martyna Vyčaitė¹, Kotryna Laukaitytė¹, Vitalija Petrenkienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Gastroenterologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Paveldimoji homochromatozė (PH) yra genetinė liga, kuriai būdinga padidėjusi transferino saturacija kraujyje ir geležies perteklius kepenyse, nesant anemijai ir (arba) retikulocitozei. PH yra labiausiai paplitęs autosominis recesyvinis sutrikimas tarp baltosios rasės individų, pasireiškiantis 1 iš 300 – 500 asmenų. Vyrų serga dažniau nei moterų, o ligų paplitimas didėja su amžiumi.

Tikslas: apžvelgti paveldimosios hemochromatozės klininius požymius, diagnozę ir gydymą.

Metodologija. Literatūros apžvalgai buvo naudojama PubMed duomenų bazė. Publikacijos atrinktos 2016 - 2022 metų laikotarpiu. Pasitelkti raktiniai žodžiai: Paveldimoji hemochromatozė, hemochromatozė, HFE genas, flebotomija, p.Cys282Tyr, širdies hemochromatozė, hemochromatozės klasifikacija, geležies perteklius kepenyse.

Rezultatai. Kliniškai HFE hemochromatozei būdingas per didelis geležies kaupimasis kepenyse, odoje, kasoje, širdyje, sąnariuose ir priekinėje hipofizėje. Daugeliu atvejų sutrikimas gali būti lengvai diagnozuojamas, ypač pradėjus taikyti genetinius tyrimus, ir lengvai išgydomas atliekant flebotomijas. Visiems pacientams, sergantiems PH, turi būti atliekami neinvaziniai tyrimai dėl kepenų fibrozės ir atitinkamai parenkama tolimesnio gydymo ir stebėjimo taktika. Dieta ir gyvenimo būdo keitimas gali padėti sumažinti geležies kaupimąsi organizme ir išvengti arba apriboti organų pažeidimą bei ligos komplikacijas.

Išvados. Atlikus literatūros analizę, randama, kad ankstyva diagnozė yra itin svarbi paciento ligos eigai, nes laiku pradėtas gydymas pakartotinomis flebotomijomis padeda išvengti jos progresavimo ir kepenų cirozės. Pacientai, kuriems nustatyta hemochromatozė, turėtų visą gyvenimą sekti feritino ir transferino saturacijos kiekį kraujo serume, stebėti geležies perteklių organuose ir jų patologiją atliekant radiologinius tyrimus, bei tęsti reguliarią gydymą atliekant flebotomijas.

Raktažodžiai: paveldimoji hemochromatozė, HFE genas, flebotomija, kepenų cirozė.

1. Įvadas

Paveldimoji hemochromatozė (PH) yra autosominė recesyvinė genetinė liga, kuriai būdingas padidėjęs su maistu gaunamos geležies pasisavinimas ir jos patologinis kaupimasis parenchiminiuose organuose, dažnai sukeliantis jų pažeidimą ir funkcijos sutrikimą [1]. PH yra vienas iš labiausiai paplitusių genetinių sutrikimų tarp baltosios rasės žmonių, nustatomas 1 iš 300 - 500 šios rasės individų [1,2,3]. Vyrai hemochromatoze serga maždaug 2 – 3 kartus dažniau nei moterys. Moterims simptomai pasireiškia vėliau nei vyrams dėl kraujo netekimo menstruacijų metu ir su tuo susijusio geležies praradimo. Vyrams liga dažniausiai išryškėja penktajame, o moterims šeštajame dešimtmetyje [4]. Hemochromatozė, susijusi su HFE genu, iki šiol yra labiausiai paplitusi šios ligos forma (dar vadinama I tipo hemochromatoze) [5,6]. C282Y ir H63D yra dažniausios HFE geno mutacijos, iš kurių homozigotinis C282Y variantas yra randamas 80% šia liga sergančių europiečių kilmės individų [6,7]. Heterozigotinis C282Y/ H63D ar homozigotinis H63D variantai paprastai nesukelia reikšmingo geležies pertekliaus organizme, nebent yra susiję su tokiais veiksniais kaip alkoholizmas, metabolinis sindromas (MS) ar kitomis mutacijomis, turinčiomis įtakos geležies apykaitos genui [7]. Minėtos geno mutacijos sukelia hepcidino, kuris yra pagrindinis geležies homeostazės reguliatorius organizme, trūkumą ir tai lemia geležies perteklių [6]. Retais atvejais hemochromatozė sukelia recesyviniai patogeniniai variantai genuose, koduojančiuose hepcidiną (HAMP), transferino receptorių 2 (TFR2), hemojuveliną (HJV) arba dominuojančių feroportiną koduojančių geno variantų (SLC40A1) padidėjimas [8].

Paprastai šia liga sergantys pacientai daugelį metų yra besimptomiai, todėl yra svarbi ankstyva diagnostika organų pažeidimai išvengti [9]. Dažnai PH nustatoma atsitiktinai profilaktinio patikrinimo metu, nustatčius padidėjusius geležies rodiklius [10].

Ankstyvose stadijose liga gali pasireikšti nespecifiniais simptomais, dažniausi iš jų nuovargis ir artralgijos [4,11,12]. Ypač hemochromatozės paveikiami organai yra kepenys, kasa, širdis, skydliaukė, sąnariai, oda, lytinės liaukos ir hipofizė [4]. Kadangi hepatocitai kaupia didžiausią geležies pertekliaus dalį, kepenys yra labiausiai pažeidžiamas organas, todėl ligos eigoje gali išsivystyti kepenų fibrozė, kepenų cirozė (KC) ar hepatoceliulinė karcinoma (HCC) [13].

2. Metodika

Literatūros apžvalgai buvo naudojama PubMed duomenų bazė. Publikacijos atrinktos 2016 - 2022 metų laikotarpiu. Pasitelkti raktiniai žodžiai: Paveldimoji hemochromatozė, hemochromatozė, HFE genas, flebotomija, p.Cys282Tyr, širdies hemochromatozė, hemochromatozės klasifikacija, geležies perteklius kepenyse.

3. Rezultatai

3.1 Simptomai ir klinikinės išraiškos

Žmogus, turintis genetinį polinkį į hemochromatozė, kiekvieną dieną kaupia po kelis papildomus miligramus, nei įprasta, su mityba gaunamos geležies [14,15,16]. Dėl lėto geležies atsidedimo organizme, laikotarpis iki klinikinių išraiškų atsiradimo gali užtrukti net kelis dešimtmečius [16]. PH pasižymi retu klinikiu pasireiškimu. Tai reiškia, kad dauguma C282Y homozigotų nesusirgs reikšminga liga, net jei jų geležies rodikliai yra padidėję [14]. Taip pat žinoma, kad simptomų pasireiškimas

priklauso nuo aplinkos, genetinių bei fiziologinių faktorių. Vyrams liga įprastai pasireiškia anksčiau nei moterims, kadangi joms klinikiniai simptomai dažniausiai atsiranda po menopauzės, dėl geležies netekimo menstruacijų, nėštumo ir žindymo laikotarpiu [17,18]. Kitos kraujo netekimo formos, imuninė sistema, su maistu gaunamos geležies kiekis ir gyvenimo būdo veiksniai, tokie kaip gausus alkoholio vartojimas, taip pat gali prisidėti prie geležies kaupimosi ir ligos pasireiškimo [14].

Dažniausiai ankstyvieji simptomai yra nespecifiniai, tokie kaip mieguistumas, bendras silpnumas, pilvo skausmas ir svorio kritimas [19]. Taip pat būdingas ankstyvas požymis yra artropatija, kuri pasireiškia 25 – 50% pacientų [11,20]. Antrojo ir trečiojo metakarpofalanginių sąnarių ir kulkšnių artritas yra būdingas sergant PH [21]. Su geležies pertekliumi susijusi artropatija gali išsivystyti net tada, kai feritino koncentracija serume yra vidutiniškai padidėjusi, priešingai nei esant kitiems simptomams, kurie dažniau pasireiškia asmenims, kurių feritino koncentracija serume yra didesnė nei 1000 µg/l [18,22]. Neretai esant artropatijoms pasireiškia ir ankstyva osteoporozė [23]. Vienas iš pirmųjų ligos požymių gali būti odos hiperpigmentacija. Ji pastebima daugiau nei 90% pacientų, sergančių hemochromatoze. Nors hiperpigmentacija gali būti nežymi, ji ryškesnė saulės paveikiamose odos vietose [4]. Vėliau ligos eigoje gali išsivystyti kiti klinikiniai progresuojančio geležies pertekliaus požymiai: cukrinis diabetas (CD), hepatomegalija, KC, pirminis kepenų vėžys (HCC, cholangiokarcinoma), kardiomiopatija, hipogonadizmas (ypač hipogonadotropinis) [23,24].

Dažniausios ligos išraiškos, būdingos įvairiems organų pažeidimams, paminėtos 1 lentelėje.

Kepenys yra labiausiai pažeidžiamas organas, esant 1 tipo hemochromatozei. Klinikinė išraiška gali būti įvairi, įskaitant besimptomį aminortransferazių koncentracijos kraujo serume padidėjimą, nespecifinį dešiniojo viršutinio pilvo kvadranto skausmą arba galutinės kepenų ligos stadijos komplikacijas [15]. Esant hemochromatozei, pagrindinė kepenų pažeidimo išraiška yra hepatomegalija [25]. Gelta stebima ne visada, tačiau kepenų funkcijos sutrikimai būdingi 75 % pacientų. Kepenų pažeidimas taip pat gali pasireikšti pilvo skausmu, KC, portine hipertenzija, ascitu ir splenomegalija. Nors KC išsivysto tik 10–15 % pacientų, tačiau ji padidina HCC riziką, kuri tarp hemochromatoze sergančių pacientų gali siekti 30 % [4].

Cukrinis diabetas atsiranda dėl geležies sankaupų kasoje [24]. Apskaičiuota, kad CD paplitimas tarp pacientų, sergančių PH, yra 13–23 % [26]. Padidėjusi 2 tipo CD rizika sergant HFE hemochromatoze yra susijusi su vienu ar daugiau veiksnių, tokių kaip geležies perteklius kasoje, sumažėjusi insulino sekrecija, KC, CD pirmos eilės giminaičiams, padidėjęs kūno masės indeksas, atsparumas insulinui ir MS.

Dėl hipogonadotropinio hipogonadizmo, esant dideliame geležies pertekliui, kai kuriems vyrams atsiranda erekcijos sutrikimų, hipotestosteronemija, raumenų masės mažėjimas ir osteoporozė. Moterims hipogonadizmas sukelia lytinio potraukio sumažėjimą, amenorėją ir kai kuriais atvejais nevaisingumą [27].

Širdies veiklos sutrikimai yra dažnas reiškinys pacientams, sergantiems PH. Jais skundžiasi ~ 15 % sergančiųjų [28]. Didėjant geležies koncentracijai, laisva geležis ilgainiui pradeda kauptis širdyje [29]. Širdies pažeidimas gali pasireikšti įvairiais

sutrikimais, tokiais kaip kardiomiopatija, aritmija ir staigiu širdies sustojimu [28].

Dermatologiniai pokyčiai visų pirma yra melanodermita (odos patamsėjimas), taip pat gali būti

odos išsausėjimas ir nagų pakitimai, pavyzdžiui, balti, plokšti nagai ir koilonichija (neįprastai ploni, į vidų įlinkę, dar vadinami „šaukštelio“ pavidalo nagais) [14].

1 lentelė. *Klinikinės hemochromatozės išraiškos*

Organas	Pasireiškimas
Kepenys	Padidėję kepenų fermentai Hepatomegalija Fibrozę KC HCC
Endokrininė sistema	Hiperglikemija CD Hipogonadizmas Sėklidžių atrofija Amenorėja Lytinio potraukio praradimas Hipopituitarizmas
Oda	Hipermelanozė
Sąnariai	Artralgija Artritas Chondrokalcinozė
Širdis	Kardiomiopatijos Aritmijos Širdies nepakankamumas

3.2 Diagnostika

Diagnozę pagrindžia triada, kurią sudaro klinikiniai simptomai, laboratorinių, ir radiologinių tyrimų duomenys. Laboratoriniai tyrimai, kurie įprastai naudojami biocheminiams geležies pertekliaus požymiams tirti, yra serumo feritinas (SF) ir transferino saturacija (TS). SF yra jautrus geležies įvertinimui skirtas tyrimas, tačiau feritinas yra ūminės fazės baltymas, todėl padidėjusios SF vertės labai dažnai siejamos su kitomis priežastimis,

tokiomis, kaip uždegimas, MS, alkoholio vartojimas ir kepenų pažeidimas [30]. Ankstyvas ligos rodiklis yra SF koncentracija viršijanti 300 µg/l vyrams ir 200 µg/l moterims [31]. Geležies perteklius laikomas vidutiniu SF esant iki 500 µg/l, reikšmingu nuo 500 µg/l iki 1000 µg/l ir ypač dideliu virš 1000 µg/l [23]. TS yra serumo geležies ir geležies bendros sujungimo gebos nustatymo (TIBC) santykis, išreikštas procentais. Geležies perteklius nustatomas, kai TS reikšmė yra > 45 % moterims ir > 50 % vyrams. Tai

yra pagrindinis ir ankstyviausias hemochromatozės biocheminis rodiklis [8,18,25]. Su HFE genu susijusios hemochromatozės genetinę priežastį nustatyti gana nesudėtinga [7]. Ši liga beveik visada diagnozuojama baltosios rasės asmenims, nustatant C282Y homozigotiškumą. Paprastas C282Y heterozigotiškumas negali sukelti geležies pertekliaus, o heterozigotinis C282Y / H63D variantas gali sukelti tam tikrą TS padidėjimą, tačiau ne reikšmingai padidėjusį feritino kiekį ar didelį geležies perteklių organuose [32,33]. Heterozigotinės C282Y mutacijos nustatymas pacientui, turinčiam didelį geležies perteklių, turėtų paskatinti ieškoti kitų genetinių ar įgytų geležies pertekliaus priežasčių [14].

Patvirtinus hemochromatozę genetiškai, kartu esant reikšmingai padidėjusiai TS, reikia įvertinti geležies pertekliaus poveikį parenchiminiam organams [12].

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) gali būti naudinga matuojant geležies kiekį organų parenchimoje, daugiausia kepenyse (didėjant susikaupusios geležies kiekiui, proporcingai prarandamas signalo intensyvumas), bet ir kituose organuose, pavyzdžiui, širdyje, kasoje, blužnyje ir hipofizėje [34]. Diagnozuojant hemochromatozę, pirmenybė teikiama MRT ir laboratoriniams tyrimams, o ne kepenų biopsijai, išskyrus atvejus, kai esant PH stebimas kepenų fermentų padidėjimas ir SF kiekis didesnis nei 1000 mcg/l [4,13,14]. Rekomenduojama, kad PH sergančių pacientų šeimos nariai, ypač pirmos eilės giminaičiai, būtų ištirti dėl šios ligos [15].

3.3 Gydymas

3.3.1 Flebotomija

Pagrindinis hemochromatozės gydymo būdas yra flebotomija. Laiku pradėjus ligos gydymą, dar nesant

sunkiam organų pažeidimui, galima pasiekti klinikinių simptomų regresiją [35]. Pašalinant eritrocitus, toksišką geležies kiekį galima sumažinti iki normalaus. Tam gali prireikti 50–100 flebotomijų, kurių metu pašalinama po 500 ml kraujo [36]. Su šiuo kiekiu kraujo pasišalina maždaug 250 mg geležies [37]. Procedūra paprastai atliekama vieną ar du kartus per savaitę. Pasiekus normalų geležies kiekį kraujyje, flebotomija atliekama visą gyvenimą, tik rečiau, paprastai 3–4 kartus per metus. Siekiama, kad feritino kiekis kraujyje būtų < 50 µg/l indukcijos etapo metu ir palaikomasis kiekis < 100 µg/l [8,38,39]. Po šio gydymo padidėja jautrumas insulinui, sumažėja odos pigmentacija ir nuovargis, tačiau jei pradėjus gydymą yra reikšminga kepenų pažeida (KC su kepenų vėžio rizika) ar artropatija, gydymo veiksmingumas ženkliai sumažėja [40,4].

3.3.2 Chelatai

Gydymas chelatais gali būti taikomas retais atvejais, kai flebotomijos negalimos dėl medicininių kontraindikacijų, prastos venų būklės, ar kai flebotomijos neefektyvios [37]. Desferioksaminas yra intraveninis chelatų grupės vaistas [41]. Jo vartojimo būdas (nuolatinės infuzijos būdu po oda implantuojant pompą, dvylika valandų per dieną ir 5 dienas per savaitę) yra gana nepatogus, todėl gali būti teikiama pirmenybė geriamiems chelatams (deferasiroksui, deferipronui), nepaisant galimų šalutinių poveikių [40].

3.3.3 Kepenų transplantacija

PH sergantiems pacientams, kuriems yra galutinės stadijos kepenų liga arba HCC, reikėtų apsvarstyti galimybę atlikti kepenų transplantaciją. Po transplantacijos normalizuojasi hepcidino kiekis bei geležies apykaita [42].

3.3.4 Eritrocitaferezė

Alternatyva flebotomijai yra eritrocitaferezė – metodas, kuris selektyviai pašalina eritrocitus ir grąžina pacientui likusius kraujo komponentus, tokius kaip plazmos baltymai, krešėjimo faktoriai ir trombocitai. Rekomenduojamas eritrocitaferezės dažnis yra 1 kartas per 2 – 3 savaites, priklausomai nuo paciento hemoglobino kiekio [43]. Ši intervencija ypač naudinga pacientams, sergantiems hipoproteinemija arba trombocitopenija. Be to, atliekant eritrocitaferezę, per vieną procedūrą galima pašalinti iki 1000 ml eritrocitų, o atliekant flebotomiją 200–250 ml, tačiau tai yra brangesnis ir mažiau prieinamas metodas nei flebotomija [44,45]

3.3.5 Mityba

Literatūroje minima, kad šia liga sergantis pacientas gali laikytis įprastos subalansuotos mitybos, tačiau reikėtų vengti vitamino C, gausaus alkoholio vartojimo ir geležies praturtintų maisto produktų [14,37].

3.3.6 Alternatyvūs medikamentai

Šiuo metu tiriami keli hemochromatozės gydymo metodai: gydymas hepcidino preparatais ir feroportino antagonistais. Geriamasis feroportino antagonistas neutralizuoja feroportino aktyvumą, sumažindamas per didelį geležies pasisavinimą žarnyne. Gydymas hepcidinu pagrįstas tuo, kad jo trūkumas lemia geležies pertekliaus išsivystymą pacientams, sergantiems hemochromatoze. Abu gydymo metodai buvo išbandomi su gyvūnais ir sveikais savanoriais [21, 22]. Deja, parenterinių hepcidino preparatų vartojimas buvo nutrauktas dėl prieštaringų rezultatų, pateiktų tarpinėje vienintelio iki šiol II fazės tyrimo su hemochromatoze sergančiais pacientais ataskaitoje. Tyrimai su

feroportino antagonistais hemochromatozės gydymui dar nebuvo atlikti [23, 46].

4. Išvados

Dėl ilgo besimptomio laikotarpio hemochromatozės diagnozė gali būti nustatoma pavėluotai arba klaidingai diagnozuojama dėl dažnai nespecifinių klinikinių simptomų. Nors geležies pertekliaus gydymas per pastaruosius kelis dešimtmečius keitėsi nežymiai, ligos diagnozavimo ir stebėjimo metodai patobulėjo. Genetinis ištyrimas tapo prieinamesnis, ligos stebėjimui atliekami kontroliniai vaizdiniai tyrimai. Ankstyva diagnozė yra itin svarbi paciento ligos eigai, nes laiku pradėtas gydymas pakartotinomis flebotomijomis padeda išvengti jos progresavimo ir KC. Pacientai, kuriems nustatyta hemochromatozė, turėtų visą gyvenimą sekti SF ir TS kiekį kraujo serume, stebėti geležies perteklių organuose ir jų patologiją atliekant radiologinius tyrimus, bei tęsti reguliary gydymą atliekant flebotomijas. Esant KC, būtina reguliariai tirti dėl HCC, o išsivysčius galutinei kepenų ligos stadijai turėtų būti svarstoma kepenų transplantacija.

Literatūros šaltiniai

- Katsarou MS, Papasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. In 2019. p. 201–22.
- Fleming RE, Sly WS. Mechanisms of Iron Accumulation in Hereditary Hemochromatosis. *Annu Rev Physiol.* 2002 Mar;64(1):663–80.
- Adams PC. Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *Int J Lab Hematol.* 2015 May;37:25–30.
- Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. 2022.
- Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo CL, Kuchel GA, Ferrucci L, Melzer D.

Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 Jan 16;k5222.

6. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Shearman JD, Robson KJ. Global prevalence of putative haemochromatosis mutations. *J Med Genet*. 1997 Apr 1;34(4):275–8.

7. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, Alonso I, Morris M, Keeney S. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *European Journal of Human Genetics*. 2016 Apr 8;24(4):479–95.

8. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, Porto G, Ryan J, Cornberg M. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):479–502.

9. Edwards CQ. Homozygosity for Hemochromatosis: Clinical Manifestations. *Ann Intern Med*. 1980 Oct 1;93(4):519.

10. Chmieliauskas S, Banionis D, Laima S, Andriuskeviciute G, Mazeikiene S, Stasiuniene J, Jasulaitis A, Jarmalaite S. Autopsy relevance determining hemochromatosis. *Medicine*. 2017 Dec;96(49):e8788.

11. Carroll GJ, Breidahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):286–94.

12. Radford-Smith DE, Powell EE, Powell LW. Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician. *Intern Med J*. 2018 May;48(5):509–16.

13. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on

MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug 3;12(8):767–78.

14. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Apr 5;4(1):18016.

15. Kowdley K v., Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Aug 22;114(8):1202–18.

16. Porto G, Cruz E, Teles MJ, de Sousa M. HFE Related Hemochromatosis: Uncovering the Inextricable Link between Iron Homeostasis and the Immunological System. *Pharmaceuticals*. 2019 Aug 22;12(3):122.

17. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: At the crossroads. *Gastroenterology*. 1999 Jan;116(1):193–207.

18. Warne CD, Zaloumis SG, Bertalli NA, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, Hopper JL, Giles GG, Anderson GJ, Olynyk JK, et al. *HFE* p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;32(4):797–802.

19. Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 7;25(5):521–38.

20. Kiely P. Haemochromatosis Arthropathy – a Conundrum of the Celtic Curse. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2018 Sep 1;48(3):233–8.

21. Doyard M, Chappard D, Leroyer P, Roth MP, Loréal O, Guggenbuhl P. Decreased Bone Formation Explains Osteoporosis in a Genetic Mouse Model of Hemochromatosis. *PLoS One*. 2016 Feb 1;11(2):e0148292.

22. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *The Lancet*. 2016 Aug;388(10045):706–16.
23. Brissot P, Brissot E. What's Important and New in Hemochromatosis? *Clin Hematol Int*. 2020;2(4):143.
24. Barton JC, Edwards CQ. HFE Hemochromatosis. 1993.
25. Bardou-Jacquet E, Lainé F, Guggenbuhl P, Morcet J, Jézéquel C, Guyader D, Moirand R, Deugnier Y. Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Oct;15(10):1620–7.
26. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest*. 2016 Aug 7;39(8):837–47.
27. Barton JC, McLaren CE, Chen W pin, Ramm GA, Anderson GJ, Powell LW, Subramaniam VN, Adams PC, Phatak PD, Gurrin LC, et al. Cirrhosis in Hemochromatosis: Independent Risk Factors in 368 HFE p.C282Y Homozygotes. *Ann Hepatol*. 2018 Sep;17(5):871–9.
28. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS, Jain D, Frishman WH. Cardiac Involvement in Hemochromatosis. *Cardiol Rev*. 2014 Mar;22(2):56–68.
29. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, Sange I. Hereditary Hemochromatosis: A Cardiac Perspective. *Cureus*. 2021 Nov 29;
30. Cancado RD, Alvarenga AM, Santos PCJ. HFE hemochromatosis: an overview about therapeutic recommendations. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022 Jan;44(1):95–9.
31. Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med*. 2016 Sep;33:21–7.
32. Hamdi-Rozé H, Beaumont-Epinette M, ben Ali Z, le Lan C, Loustaud-Ratti V, Causse X, Loreal O, Deugnier Y, Brissot P, Jouanolle AM, et al. Rare HFE variants are the most frequent cause of hemochromatosis in non-c282y homozygous patients with hemochromatosis. *Am J Hematol*. 2016 Dec 22;91(12):1202–5.
33. Cézard C, Rabbind Singh A, le Gac G, Gourlaouen I, Ferec C, Rochette J. Phenotypic expression of a novel C282Y/R226G compound heterozygous state in HFE hemochromatosis: Molecular dynamics and biochemical studies. *Blood Cells Mol Dis*. 2014 Jan;52(1):27–34.
34. Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1–16.
35. Anderson GJ, Bardou-Jacquet E. Revisiting hemochromatosis: genetic vs. phenotypic manifestations. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(8):731–731.
36. Porter JB, de Witte T, Cappellini MD, Gattermann N. New insights into transfusion-related iron toxicity: Implications for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:261–71.
37. Adams P, Altes A, Brissot P, Butzeck B, Cabantchik I, Cançado R, Distante S, Evans P, Evans R, Ganz T, et al. Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatol Int*. 2018 Mar 27;12(2):83–6.
38. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. Vol. 12, *Blood Transfusion*. 2014.

39. Oh KY, Kim K hee. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *J Blood Med.* 2016 Jul;Volume 7:139–44.
40. Brissot P, Cavey T, Ropert M, Guggenbuhl P, Loréal O. Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Med.* 2017 Dec;46(12):e288–95.
41. Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, Nasiri H, Sahmani M, Saeidi M, Goudarzi M, Pourkarim H, Azad M. A Review on Iron Chelators in Treatment of Iron Overload Syndromes. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2016 Oct 1;10(4):239–47.
42. Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, Ropert M, Latournerie M, Houssel-Debry P, Guyader D, Loréal O, Boudjema K, Brissot P. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in *HFE* hemochromatosis. *Hepatology.* 2014 Mar;59(3):839–47.
43. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MGJ, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2016 Dec;175(5):759–70.
44. Řeháček V, Bláha M, Jiroušová H, Černohorská J, Papoušek P. Therapeutic Erythrocytapheresis in the Initial Treatment of Hereditary Hemochromatosis. *Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic).* 2012;55(4):180–5.
45. Rombout-Sestrienkova E, van Noord PAH, van Deursen CThBM, Sybesma BJPH, Nillesen-Meertens AEL, Koek GH. Therapeutic erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of hereditary hemochromatosis – A pilot study. *Transfusion and Apheresis Science.* 2007 Jun;36(3):261–7.
46. Alvarenga AM, Brissot P, Santos PCJL. Haemochromatosis revisited. *World J Hepatol.* 2022 Nov 27;14(11):1931–9.