

KATARZYNA ROZWADOWSKA<sup>1</sup>, LUDMIŁA DANIŁOWICZ-SZYMANOWICZ<sup>2</sup>,  
KATARZYNA SIKORSKA<sup>3</sup>, GRZEGORZ RACZAK<sup>2</sup>

## HEMOCHROMATOZA DZIEDZICZNA OCZAMI KARDIOLOGA

### *HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS BY THE EYES OF THE CARDIOLOGIST*

<sup>1</sup>Kliniczne Centrum Kardiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku  
kierownik: prof. dr hab. Grzegorz Raczak

<sup>2</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
kierownik: prof. dr hab. Grzegorz Raczak

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Tropikalnej i Epidemiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
kierownik: dr hab. med. Katarzyna Sikorska

Hemochromatoza dziedziczna (HH – *hereditary hemochromatosis*) jest chorobą, w której na skutek mutacji genowej dochodzi do nadmiernego wchłaniania żelaza w organizmie, jego kumulacji w różnych narządach (sercu, wątrobie, trzustce, stawach, przysadce mózgowej, gonadach) i ich uszkodzenia. Proces zajęcia serca przez chorobę jest powolny i przebiega latami. Wynika z nagromadzenia złogów żelaza w kardiomiocytach i poprzez wywoływanie stresu oksydacyjnego doprowadza do uszkodzenia mięśnia sercowego. Objawia się początkowo jako zaburzenie funkcji rozkurczowej i przerost, by z czasem doprowadzić do kardiomiopatii rozstrzeniowej i niewydolności serca. W momencie pojawienia się niewydolności serca rokowanie jest poważne. Jakkolwiek terapia obniżająca poziom ustrojowego żelaza może cofnąć zmiany w sercu, istotne jest by tym zmianom zapobiec poprzez odpowiednio wcześniej włączone leczenie już w początkowej, przedklinicznej fazie choroby. Narzędzia diagnostyczne, które są najbardziej przydatne we wczesnym wykrywaniu zmian w sercu, to echokardiografia, szczególnie obrazowanie z użyciem nowoczesnych technik (np. technika śledzenia markerów akustycznych) i rezonans magnetyczny. Ich zastosowanie pozwala wykryć dyskretne nieprawidłowości i wdrożyć leczenie zanim dojdzie do poważnych uszkodzeń serca oraz innych narządów.

### WSTĘP

Hemochromatoza dziedziczna (HH – *hereditary hemochromatosis*) należy do najczęstszych chorób metabolicznych rasy kaukaskiej uwarunkowanych genetycznie, występuje z częstotliwością ok. 1-2 na 500 osób [7, 18]. W ponad 80% przypadków związana jest z homozygotyczną mutacją C282Y genu HFE, a sporadycznie z mutacjami innych genów, których produkty biorą udział w regulacji gospodarki żelazem w organizmie [13]. Dysfunkcje cząsteczek kontrolujących homeostazę żelaza prowadzą do

nadmiernego wchłaniania żelaza w dwunastnicy oraz w górnym odcinku jelita cienkiego oraz do zaburzeń wewnątrzustrojowej dystrybucji tego pierwiastka. W związku z tym, że w ludzkim organizmie nie ma mechanizmów regulujących wydalanie gromadzonego w nadmiarze żelaza, w przebiegu choroby dochodzi do jego odkładania się w wielu narządach, między innymi w wątrobie, trzustce, skórze, stawach, jak również w sercu [18]. Aktywne biologicznie jony żelaza generują stres oksydacyjny wywołujący destrukcję tkanek, w których dochodzi do spichrzania tego pierwiastka [18]. Kardiomiocyty, ze względu na intensywny wychwyt jonów żelaza, są bardzo podatne na tego typu uszkodzenie [7]. Późnym objawem choroby, po wielu latach jej trwania, jest między innymi zastoinowa niewydolność serca, która odpowiadała za około 1/3 zgonów w przebiegu naturalnym hemochromatozy [7]. Znanym objawem HH są również arytmie, zarówno nadkomorowe, jak i komorowe [7]. Od czasu wprowadzenia do powszechnej praktyki klinicznej badań genetycznych możliwe jest wykrycie choroby na wczesnym etapie, a w konsekwencji odpowiednio wcześniej rozpoczęte leczenie, które powinno zatrzymać postępujące zmiany patologiczne w różnych narządach, w tym w sercu [2, 20]. Niniejsza praca ma na celu usystematyzowanie, na podstawie dostępnego piśmiennictwa, dotychczasowej wiedzy o HH z punktu widzenia kardiologicznego, pod kątem przydatności klinicznej.

#### PATOMECHANIZMY HH

HH jest chorobą, która rozwija się na podłożu mutacji co najmniej pięciu genów kodujących cząsteczki związane z utrzymaniem homeostazy żelaza: białka HFE, hepcydyny, hemojuweliny, receptora transferyny 2 (TfR2) i ferroportyny. Choć najczęściej wykrywana jest określona mutacja homozygotyczna genu HFE, we wszystkich odmianach dziedzicznej hemochromatozy, za patomechanizm odpowiada spadek syntezy hepcydyny lub jej czynnościowy deficyt [13]. Hepcydyna jest głównym hormonem regulującym zawartość żelaza w organizmie. Poprzez interakcję z błonowym białkiem ferroportyną, hepcydyna wpływa na natężenie zarówno absorpcji jelitowej żelaza, jak i uwalniania tego pierwiastka z makrofagów [13]. Gen HFE reguluje ekspresję hepcydyny w odpowiedzi na poziom zdesaturowanej transferyny we krwi. Tak więc mutacja genu HFE prowadzi do niedoboru hepcydyny i, co za tym idzie, wzmożonej absorpcji żelaza. Tym hemochromatoza pierwotna różni się od przeładowania żelazem wtórnego do licznych transfuzji krwi w anemiach, np. beta-talasemii, sferocytocie, anemii sierpowato krwinkowej, zespole mielodysplastycznym.

Mimo że molekularnym aspektem HH poświęcono wiele badań, nie do końca poznany jest mechanizm uszkodzenia serca przez nadmiar żelaza. Wraz ze wzrostem zawartości żelaza we krwi dochodzi do przekroczenia możliwości wiązania wolnych jonów żelaza z transferyną. Rośnie pula żelaza wolnego, aktywnego i bardzo toksycznego, generującego stres oksydacyjny [13]. Dzieje się tak z powodu własności chemicznych tego pierwiastka – w reakcji Fentona przy udziale żelaza powstają wysoko toksyczne rodniki wodorotlenowe ( $\text{OH}\cdot$ ) i ponadtlenkowe ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) [13]. Stres oksydacyjny w mięśniu sercowym osłabia sprzężenie elektromechaniczne, hamuje funkcję enzymu SERCA2, co prowadzi do wzrostu cytoplazmatycznego stężenia jonów wapnia w kardiomiocytach i w konsekwencji do osłabionej relaksacji oraz opóźnienia skurczu. Ponadto w wyniku stresu oksydacyjnego dochodzi do peroksydacji lipidów błon komórkowych, również błon mitochondriów, co skutkuje spadkiem produkcji ATP w mechanizmie fosforylacji oksydacyjnej [11]. Dodatkowo wolne jony żelaza mogą bezpośrednio uszkadzać jądrowe i mitochondrialne DNA oraz aktywować fibroblasty do proliferacji i różnicowania do miofibroblastów odpowiedzialnych za włóknienie tkanki serca. Kardiomiocyty posiadają więcej mitochondriów i mniej możliwości hamowania stresu oksydacyjnego niż przeciętne komórki ludzkiego organizmu, stąd ich duża podatność na efekt przeładowania żelazem [8]. Żelazo w tkance mięśnia

sercowego zlokalizowane jest głównie wewnątrz komórek, a nie w macierzy pozakomórkowej, co sugeruje, iż kardiomiopatia z przeładowania żelazem jest raczej procesem spichrzeniowym, a nie naciekowym [7]. Odkładanie się złogów żelaza następuje począwszy od warstwy epikardialnej, następnie poprzez miokardium aż do warstwy endokardialnej [7].

Sukumaran i wsp. na modelu mysim przeanalizowali mechanizmy powstawania przerostu serca w HH. Składają się na niego wzrost ekspresji łańcuchów ciężkich miozyny, z przesunięciem ilości łańcuchów  $\alpha$  (spadkiem) i  $\beta$  (znacznym wzrostem). Łańcuchy  $\beta$  odpowiedzialne są za wolniejsze tempo skurczu serca i są markerem przerostu. Ponadto brak funkcji genu HFE bezpośrednio wpływa na zwiększenie włóknienia miokardium [19]. To wszystko w konsekwencji sprawia, że początkowo w HH dochodzi do dysfunkcji rozkurczowej, przerostu, następnie do rozstrzeni serca, dysfunkcji skurczowej oraz pojawiania się arytmii.

Poza wspomnianą powyżej, związaną z syderozą serca, istnieją inne hipotezy powstania niewydolności tego narządu w HH. Pierwsza hipoteza rozważa, związaną z podwyższonym poziomem żelaza, zwiększoną częstość choroby wieńcowej, która prowadzi do niewydolności serca. Salonen i wsp. zauważyli korelację pomiędzy poziomem ferrytyny w surowicy krwi a poziomem cholesterolu frakcji LDL i wskazują na częstsze występowanie choroby wieńcowej w odpowiedzi na wzmożoną peroksydację lipidów błonowych [15]. Według drugiej hipotezy gen HFE (a także utrata jego funkcji w wyniku mutacji) wpływa bezpośrednio na pojawienie się kardiomiopatii rozstrzeniowej [10]. Trzecia hipoteza zakłada możliwość udziału procesu autoimmunologicznego jako przyczyny powstania niewydolności serca w HH [9].

## MANIFESTACJA KLINICZNA

W erze przedinsulinowej cukrzyca była główną przyczyną śmierci chorych, natomiast aktualnie, u nieleczonych chorych, są to marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz niewydolność serca. Niewydolność serca jest przyczyną nawet 30% zgonów w tej jednostce chorobowej [7]. Obecnie szacuje się, że przeciętny czas od pierwszych objawów do rozpoznania choroby wynosi średnio 10 lat [18]. Dzięki dostępności diagnostyki molekularnej i genetycznej możliwe jest rozpoznanie HH zanim chory zademonstruje objawy choroby zaawansowanej (marskość wątroby, cukrzyca, śniade zabarwienie skóry) i wdrożenie leczenia chroniącego przed postępem patologii narządowej. Jednocześnie w miejsce wymienionej wyżej klasycznej triady objawów, na pierwszy plan wysuwają się: ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle stawów, powiększenie wątroby czy nieznacznie podwyższona aktywność aminotransferaz. Wraz z upływem czasu i gromadzeniem się złogów żelaza w wątrobie, sercu, trzustce, gonadach, przysadce, przy braku leczenia przyczynowego, dołączać się mogą endokrynopatie (zaburzenia funkcji płciowych, niedoczynność tarczycy, cukrzyca) oraz niewydolność serca [18]. Nie jest w pełni zbadane, czy stopień zajęcia serca w HH różni się w zależności od płci. Das i wsp. [5] na modelu mysim rzucili nieco światła na tę kwestię, udowadniając ochronną względem serca rolę estrogenów (gorsza funkcja rozkurczowa, większy poziom markerów stresu oksydacyjnego i włóknienia u płci męskiej i u płci żeńskiej po owarektomii). Natomiast kwestia ta wymaga dalszych badań u ludzi.

## BADANIA LABORATORYJNE

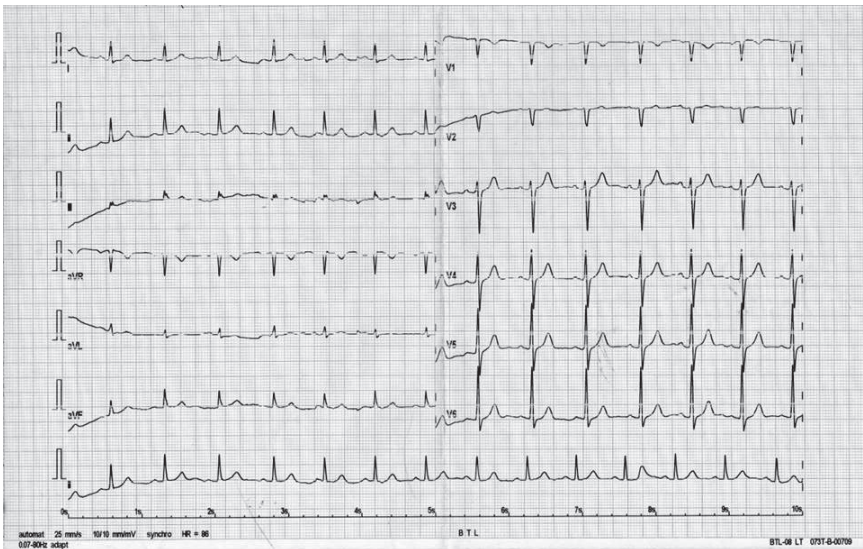
Odkrycie w 1996 genu HFE [18] i wprowadzenie do rutynowej diagnostyki badań genetycznych u chorych z nieprawidłowymi parametrami gospodarki żelazem, wskazującymi na jego nadmierne gromadzenie, umożliwiło szybkie ustalenie jednoznacznego rozpoznania i wdrożenie właściwej te-

rapii. W pierwszej kolejności nadal wykonywane są oznaczenia stężenia żelaza, ferrytyny, saturacji transferyny w surowicy. Ponadto do podstawowych badań należą: morfologia krwi obwodowej, aktywność aminotransferaz, stężenie glukozy i lipidogram [18]. Badania genetyczne można zaproponować krewnym w pierwszej linii już zdiagnozowanych chorych.

Wytyczne ESC, dotyczące postępowania w niewydolności serca z 2016 roku, zalecają oznaczenie w każdym przypadku niewydolności serca o niewyjaśnionej etiologii stężenia ferrytyny i saturacji transferyny we krwi [21]. Do zdiagnozowania zespołu patologicznego gromadzenia żelaza ustalono następujące punkty odcięcia: saturacja transferyny >55%, poziom ferrytyny >200 ng/ml dla kobiet i >300 ng/ml dla mężczyzn [7]. Jednak należy pamiętać, iż ferrytyna jako białko ostrej fazy, może być podwyższona w stanach przebiegających z procesem zapalnym [7].

### EKG

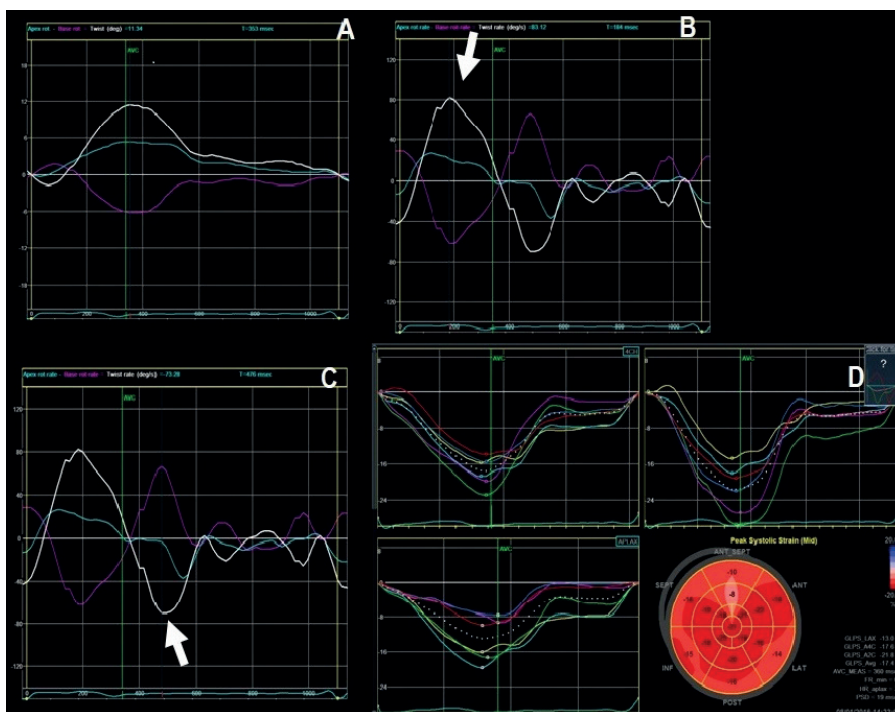
Elektrokardiografia jest mało przydatnym narzędziem do rozpoznania HH u pacjentów bez- lub skąpo objawowych (ryc. 1) z uwagi na pojawienie się zmian w zapisie EKG w okresie zaawansowanej choroby, choć i wtedy są to zmiany niespecyficzne. W zaawansowanym stadium HH można spotkać zmiany charakterystyczne dla niewydolności serca, takie jak niskowoltażowe zespoły QRS, niespecyficzne zmiany ST – T, będące wyrazem zaburzeń fazy repolaryzacji. Zajęcie przez proces przeładowania żelazem układu bódźoprzewodzącego może skutkować blokami przedsionkowo-komorowymi od stopnia I po blok całkowity [7]. Ponadto w HH obecne bywają arytmie nadkomorowe (głównie migotanie przedsionków) oraz komorowe. Co ciekawe, te pierwsze korelują z poziomem stresu oksydacyjnego, lecz nie z poziomem przeładowania żelazem, co wykazał Shizukuda i wsp. [17], natomiast w arytmiach komorowych nie wykazano korelacji z żadnym z powyższych czynników.



Rycina 1. Prawidłowy zapis krzywej EKG u chorego na hemochromatozę. Rytm zatokowy, miarowy 86/min, oś pośrednia serca, PQ 150ms, szerokość zespołów QRS w normie, bez zmian odcinka ST-T, Qtc w normie. Figure 1. Normal ECG in hemochromatosis patient. Normal sinus rhythm, 86/min, normal axis, PQ 150ms, normal: QRS width, ST-T and Qtc.

## ECHOKARDIOGRAFIA

Badanie echokardiograficzne należy uznać za jedno z najważniejszych w diagnostyce chorych z HH, zarówno w późnych, jak i wczesnych etapach rozwoju choroby. Przerost mięśnia sercowego, a także cechy dysfunkcji rozkurczowej, będącej najwcześniejszą zmianą w sercu chorych na HH [2], są łatwe do wykrycia w badaniu echokardiograficznym. Dysfunkcja rozkurczowa może być wykryta we wczesnych fazach HH za pomocą Dopplera tkankowego [12], manifestując się obniżoną prędkością wczesnorozkurczową (E'). Shizukuda i wsp. zwracają uwagę na wzmoczoną kurczliwość lewego przedścionka jako wczesny wyraz dysfunkcji rozkurczowej [16]. Rozwijająca się w dalszych etapach choroby dysfunkcja skurczowa również jest łatwa do zdiagnozowania w badaniu echokardiograficznym serca. Candell-Riera i wsp. zwracają uwagę na powiększenie wymiarów jam serca (wymiaru późnorozkur-

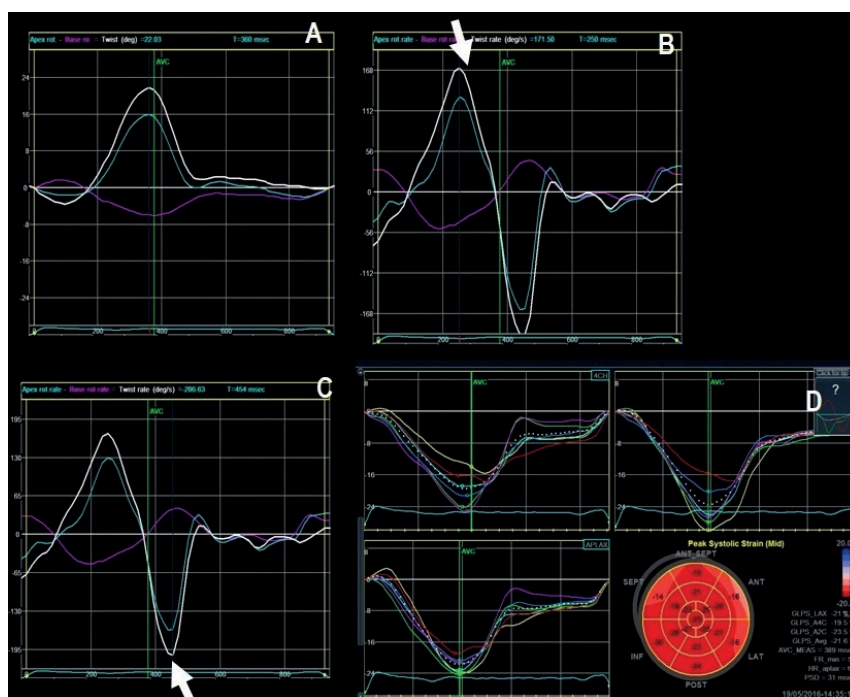


Rycina 2. Przykład pacjenta z hemochromatozą A – rotacja lewej komory: koniuszkowa (kolor niebieski), podstawna (kolor różowy) oraz skręt lewej komory (kolor biały). B – prędkość rotacji koniuszkowej (kolor niebieski), prędkość rotacji podstawnej (kolor różowy) oraz maksymalna prędkość rotacji skurczowej (kolor biały, wskazana strzałką). C – prędkość rotacji koniuszkowej (kolor niebieski), prędkość rotacji podstawnej (kolor różowy) oraz maksymalna prędkość rotacji wczesno rozkurczowej (kolor biały, wskazana strzałką). D – odkształcenie podłużne lewej komory uzyskane w projekcjach: osi długiej lewej komory, dwujamowej, czterojamowej oraz widok tzw. byczego oka.

Figure 2. The example of hereditary hemochromatosis patient A – LV apical (blue colour) and basal (pink colour) rotation and LV twist curve (white colour). B – LV apical (blue), basal (pink) and peak (white, arrow) rotation velocity. C – LV apical (blue), basal (pink) and peak (white, arrow) untwisting velocity curves. D – global LV longitudinal strain measurements from long-axis, 2- and 4-chamber views, and „Bull's-eye” representation of regional strains.

czowego lewej komory, wielkości lewego przedsionka), przy obniżonych: frakcji skracania i frakcji wyrzutowej lewej komory w HH [2].

Bardzo obiecującymi wydają się nowoczesne, zaawansowane techniki echokardiograficzne, oparte na metodyce śledzenia markerów akustycznych. W naszych wcześniejszych analizach w opracowaniu dotyczącym pacjentów ze świeżo rozpoznaną HH zauważyliśmy, iż mimo braku odchyień od normy w zakresie standardowych parametrów echokardiograficznych, stwierdzono istotnie mniejsze wartości rotacji zarówno koniuszkowej, jak i podstawnej lewej komory serca. Również pacjentów tych cechowały istotnie gorsze wartości odkształcenia podłużnego w porównaniu do ludzi zdrowych (ryciny 2 i 3) [4]. Te odkrycia stawiają nowoczesne techniki echokardiograficzne na wysokim miejscu w diagnostyce HH. Przy swojej nieinwazyjności, relatywnie niskim koszcie i dobrej dostępności, echokardiografia wydaje się badaniem z wyboru u osób z HH, w celu wykrycia i monitorowania wczesnych zmian w sercu oraz wdrażania leczenia już na etapie przedklinicznym.



Rycina 3. Przykład zdrowego ochotnika A – rotacja lewej komory: koniuszkowa (kolor niebieski), podstawna (kolor różowy) oraz skręt lewej komory (kolor biały). B – prędkość rotacji koniuszkowej (kolor niebieski), prędkość rotacji podstawnej (kolor różowy) oraz maksymalna prędkość rotacji skurczowej (kolor biały, wskazana strzałką). C – prędkość rotacji koniuszkowej (kolor niebieski), prędkość rotacji podstawnej (kolor różowy) oraz maksymalna prędkość rotacji wczesno rozkurczowej (kolor biały, wskazana strzałką). D – odkształcenie podłużne lewej komory uzyskane w projekcjach: osi długiej lewej komory, dwujamowej oraz czterojamowej oraz widok tzw. byczego oka.

Figure 3. The example of a volunteer A – LV apical (blue colour) and basal (pink colour) rotation and LV twist curve (white colour). B – LV apical (blue), basal (pink) and peak (white, arrow) rotation velocity. C – LV apical (blue), basal (pink) and peak (white, arrow) untwisting velocity curves. D – global LV longitudinal strain measurements from long-axis, 2- and 4-chamber views, and „Bull's-eye” representation of regional strains.

## REZONANS MAGNETYCZNY

Czułym i specyficznym narzędziem w diagnostyce objęcia procesem chorobowym serca w HH jest rezonans magnetyczny (CMR – *cardiac magnetic resonance*). Uznaje się skrócenie czasu T2 *relaxation* <20 ms za objaw przeładowania serca przez żelazo. Carpenter i wsp. [3] w pracy poświęconej badaniu dysfunkcji lewej komory w HH za pomocą CMR dostrzegli korelację pomiędzy obecnością syderozy serca (skrócenie czasu T2 *relaxation*) a stężeniem ferrytyny >1000 ng/ml i, w związku z tym, proponują wykonywać CMR u każdego pacjenta z rozpoznaniem HH, przy stężeniu ferrytyny >1000 ng/ml. Autorzy również podkreślili, iż skrócenie czasu T2 *relaxation* jest charakterystyczne dla przeładowania serca żelazem, co umożliwia różnicowanie przyczyny niewydolności serca u pacjentów z HH. W powyższym opracowaniu zwrócono uwagę na poprawę EF i wydłużenie czasu T2 *relaxation* po kilkuletnim leczeniu krwiopustami, sugerując iż CMR jest przydatnym narzędziem również w monitorowaniu terapii.

## BIOPSJA SERCA

Wiadomo, że w miokardium proces syderozy nie jest równomierny – obecne są „wyspy” żelaza pośród tkanki zdrowej [7]. W związku z tym ryzyko wyników fałszywie ujemnych jest niemałe. Wraz z inwazyjnością i ryzykiem biopsji sprawiają, że badanie to nie jest wykonywane rutynowo i raczej jest ograniczone do sytuacji niejasnych, wymagających różnicowania przyczyn niewydolności serca z np. z chorobami naciekowymi [7].

## LECZENIE

Warto wspomnieć na wstępie, iż pojedyncze doniesienia z piśmiennictwa podają odwracalność zmian w sercu po zastosowaniu leczenia [20, 2, 3, 14]. Z metod nefarmakologicznych istotną kwestią u chorych z HH jest dieta, która powinna być uboga w żelazo; wskazane jest unikanie suplementacji witaminą C. Od wielu dziesiątek lat w leczeniu HH stosuje się z powodzeniem krwiopustę [18, 7]. Jednak niektóre dodatkowe problemy kliniczne u pacjenta z HH, takie jak: niedokrwistość, nowotwory złośliwe czy niestabilność hemodynamiczna, są przeciwwskazaniem do tego typu leczenia. Wówczas alternatywą są leki chelatujące, np: deferoksamina (stosowana parenteralnie) czy deferipron (lek doustny). Z kolei ich ograniczeniem są działania niepożądane, cena czy sposób podawania [18].

Erytrocytoferaza, choć ze względu na koszty nie stosowana rutynowo, jest kolejną możliwością terapeutyczną, nieco przewyższającą swą efektywnością krwiopustę [14]. Leczeniem ostatniego rzutu jest przeszczep serca [7]. W fazie badań pozostają analogi hepcydyny [7], blokery kanałów wapniowych [7], resweratrol [6] oraz terapia genowa [7]. Rozważa się również zasadność zastosowania urządzeń wspomagających lewą komorę serca jako pomostu do przeszczepu/wyzdrowienia lub terapię docelową [14].

## PODSUMOWANIE

HH jest chorobą rozwijającą się powoli. Zajęcie procesem chorobowym serca jest poważnym czynnikiem rokowniczym. Roczne przeżycie u osób z kardiomiopatią spowodowaną przeładowaniem żelazem wynosi około 45%, 5 latnie – niespełna 25% [1]. Możliwość szybkiego wykrycia choroby za pomocą badań genetycznych daje możliwość wczesnego wdrożenia odpowiedniego leczenia – już w fazie

bezbobjawowej, by uchronić narządy przed destrukcyjnymi skutkami przeładowania żelazem. Ponadto dostęp do takich badań, jak CMR i echokardiografia (wraz z nowoczesnymi technikami obrazowania) powinien być jak najszerszy u pacjentów z HH nie tylko do postawienia diagnozy, ale również do regularnego monitorowania leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bozkurt B., Colvin M., Cook J., Cooper L. T., Deswal A., Fonarow G. C., Francis G. S., Lenihan D., Lewis E. F., McNamara D. M., Pahl E., Vasan R. S., Ramasubbu K., Rasmussen K., Towbin J. A., Yancy C.: Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016, 134, 23, e579. – 2. Candell-Riera J., Lu L., Serés L., González J. B., Batlle J., Permanyer-Miralda G., García-del-Castillo H., Soler-Soler J.: Cardiac hemochromatosis: beneficial effects of iron removal therapy. An echocardiographic study. *Am. J. Cardiol.* 1983, 52, 7, 824. – 3. Carpenter J. P., Grasso A. E., Porter J. B., Shah F., Dooley J., Pennell D. J.: On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2013, 15, 24. – 4. Daniłowicz-Szymanowicz L., Fijałkowski M., Rozwadowska K., Kaufmann D., Sikorska K., Gałąska R., Gruchała M., Raczak G.: Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for the left ventricular assessment in the early stages of hereditary hemochromatosis? *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2016, 17, suppl. 2, ii145. – 5. Das S. K., Patel V. B., Basu R., Wang W., DesAulniers J., Kassiri Z., Oudit G. Y.: Females are protected from iron-overload cardiomyopathy independent of iron metabolism: key role of oxidative stress. *J. Am. Heart Assoc.* 2017, 6, 1, pii e003456. – 6. Das S. K., Wang W., Zhabyeyev P., Basu R., McLean B., Fan D., Parajuli N., DesAulniers J., Patel V. B., Hajjar R. J., Dyck J. R., Kassiri Z., Oudit G. Y.: Iron-overload injury and cardiomyopathy in acquired and genetic models is attenuated by resveratrol therapy. *Sci. Rep.* 2015, 5, 18132. – 7. Gulati V., Harikrishnan P., Palaniswamy C., Aronow W. S., Jain D., Frishman W. H.: Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol. Rev.* 2014, 22, 2, 56. – 8. Lesnefsky E. J., Moghaddas S., Tandler B., Kerner J., Hoppel C. L.: Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging, and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001, 33, 6, 1065. – 9. Mahon N. G., Coonar A. S., Jeffery S., Coccolo F., Akiyu J., Zal B., Houlston R., Levin G. E., Baboonian C., McKenna W. J.: Haemochromatosis gene mutations in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000, 84, 5, 541. – 10. Mestroni L., Rocco C., Gregori D., Sinagra G., Di Lenarda A., Miocic S., Vatta M., Pinamonti B., Muntoni F., Caforio A. L., McKenna W. J., Falaschi A., Giacca M., Camerini F., Heart Muscle Disease Study Group: Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 34, 1, 181.
11. Murphy C., Oudit G. Y.: Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J. Card. Fail.* 2010, 16, 11, 888. – 12. Palka P., Macdonald G., Lange A., Burstow D. J.: The role of Doppler left ventricular filling indexes and Doppler tissue echocardiography in the assessment of cardiac involvement in hereditary hemochromatosis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002, 15, 9, 884. – 13. Romanowski T., Sikorska K., Bielawski K. P.: Molekularne podstawy dziedzicznej hemochromatozy. *Post. Hig. Med. Dosw.* (online) 2006, 60, 217. – 14. Rombout-Sestrienkova E., De Jonge N., Martinakova K., Klöpping C., van Galen K. P., Vink A., Wajon E. M., Smit W. M., van Bree C., Koek G. H.: End-stage cardiomyopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with left ventricular assist device support. *Circ. Heart Fail.* 2014, 7, 3, 541. – 15. Salonen J. T., Nyssönen K., Korpela H., Tuomilehto J., Seppänen R., Salonen R.: High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992, 86, 3, 803. – 16. Shizukuda Y., Bolan C. D., Tripodi D. J., Yau Y. Y., Nguyen T. T., Botello G., Sachdev V., Sidenko S., Ernst I., Waclawiw M. A., Leitman S. F., Rosing D. R.: Significance of left atrial contractile function in asymptomatic subjects with hereditary hemochromatosis. *Am. J. Cardiol.* 2006, 98, 7, 954. – 17. Shizukuda Y., Tripodi D. J., Rosing D. R.: Iron overload or oxidative stress? Insight into a mechanism of early cardiac manifestations of asymptomatic hereditary hemochromatosis subjects with C282Y homozygosity. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2016, 9, 4, 400. – 18. Sikorska K., Bielawski K. P., Romanowski T., Stalke P.: Hemochromatoza dziedziczna : najczęstsza choroba genetyczna człowieka. *Post. Hig. Med. Dosw.* (online) 2006, 60, 667. – 19. Sukumaran A., Chang J., Han M., Mintri S., Khaw B. A., Kim J.: Iron overload exacerbates age-associated cardiac hypertrophy in mouse a model of hemochromatosis. *Sci. Rep.* 2017, 7, 1, 5756. – 20. Tauchenová L., Křížová B., Kubánek M., Fraňková S., Melenovský V.,



Tintěra J., Kautznerová D., Malušková J., Jirsa M., Kautzner J.: Successful treatment of iron-overload cardiomyopathy in hereditary hemochromatosis with deferoxamine and deferiprone. *Can. J. Cardiol.* 2016, 32, 12, 1574.e1.

21. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiol. Pol.* 2016, 74, 10, 1037.

K. Rozwadowska, L. Daniłowicz-Szymanowicz, K. Sikorska, G. Raczak

#### HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS BY THE EYES OF THE CARDIOLOGIST

##### SUMMARY

*Hereditary hemochromatosis (HH) is a disease in which gene mutation leads to excessive iron absorption, its accumulation in different organs (heart, liver, pancreas, joints, hypophysis, gonads) and their damage. The process of cardiac involvement is slow and runs for years. It results in iron deposits accumulation in cardiomyocytes and, by inducing oxidative stress, leads to their damage. The process of cardiac involvement manifests as an impaired diastolic function and cardiac hypertrophy at first and, by the time passes, it leads to dilatative cardiomyopathy and heart failure. From the moment the heart failure appears the prognosis is poor. Although the body iron level decreasing therapy may improve the cardiac lesions, it is crucial to prevent those lesions by the upfront therapy at the pre-clinical phase of the disease. The most useful diagnostic tools for detecting early cardiac involvement are the echocardiography, particularly imaging with the use of novel techniques (e.g. speckle tracking echocardiography); and the cardiac magnetic resonance imaging. The use of both mentioned above allows to detect discrete abnormalities and to start relevant treatment before the substantial damage of the heart and other organs occurs.*

Adres: Katarzyna Rozwadowska  
UCK. KCK. II Klinika Kardiologii  
Glinki 9/5, 80-271 Gdańsk, Poland  
e-mail: kaszabart@wp.pl