

Barbara Kaczorowska-Hań¹, Małgorzata Myśliwiec², Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska¹,
Ewa Miłoś³

HEMOCHROMATOZA DZIEDZICZNA U DZIECI

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS IN CHILDREN

¹Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Pracownia Biologii Molekularnej
Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Laboratoryjnej w Gdańsku

Streszczenie

Żelazo jest mikroelementem niezbędnym do życia i funkcjonowania organizmów żywych. Pierwiastek ten uczestniczy w transporcie tlenu, procesach energetycznych, metabolicznych oraz immunologicznych. Zaburzenia homeostazy żelaza prowadzą do dysfunkcji wielu narządów. Niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza jest jednym z najczęstszych schorzeń układu krwiotwórczego u dzieci. U podłoża, obserwowanego znacznie rzadziej w wieku rozwojowym przeciążenia organizmu żelazem, leżą przyczyny pierwotne oraz wtórne. Przyczyna pierwotna – hemochromatoza dziedziczna jest chorobą metaboliczną uwarunkowaną mutacjami genów, których produkty są czynnikami regulującymi wewnątrzustrojowy metabolizm żelaza. Wtórny nadmiar żelaza spowodowany jest wielokrotnymi transfuzjami krwi, przewlekłą hemolizą, bądź nadmiernym spożyciem preparatów i pokarmów zawierających ten mikro-element. Artykuł stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego pierwotnego przeciążenia żelazem w wieku dziecięcym.

Słowa kluczowe: żelazo, dzieci, pierwotna hemochromatoza

Abstract

Iron is a micronutrient which is essential for the existence of organisms. This element participates in oxygen transport, as well as energetic, metabolic and immunological processes. Disturbances of iron homeostasis lead to multiorgan dysfunction. Iron deficiency anemia is a common disorder in childhood, while iron overload is rarely observed in the developmental age. There are primary and secondary reasons for iron overload. Hereditary hemochromatosis is a metabolic disorder caused by the mutations of genes that control iron metabolism leading to increased intestinal absorption. Secondary hemochromatosis is caused by multiple transfusions, chronic hemolysis, or iron pills and iron-rich food intake. The article reviews the literature devoted to primary iron overload in childhood.

Key words: iron, children, primary hemochromatosis

DEV. PERIOD MED., 2014, XVIII, 2, 266-271

WSTĘP

Homeostazy żelaza strzegą zawile i nie do końca poznane systemy metaboliczne. Żelazo jest przede wszystkim składnikiem hemu, uczestniczy również w reakcjach oksydo-redukcyjnych, dojrzewaniu limfocytów, syntezie

kwasów nukleinowych, neuroprzekaźników i osłonki mielinowej, jest niezbędne w procesie widzenia (1, 2, 3). Równowaga pomiędzy rozbudowanym systemem kontroli wchłaniania, a stałym dobowo wydalaniem sprawia, że zawartość tego pierwiastka w organizmie dorosłego wynosi zaledwie od 60 do 70 mg/kg masy

ciała (u noworodka 75 mg/kg masy ciała) (2, 4). Rola jaką odgrywa wewnątrzustrojowa kontrola bilansu żelaza wiąże się z jego potencjalną toksycznością w reakcjach wolnorodnikowych (5). Gdy w organizmie mechanizmy kontroli metabolizmu żelaza zawiodą, dochodzi do przeciążenia tym mikroelementem. Przeładowanie żelazem wzmacnia stres oksydacyjny, indukuje reakcję zapalną, włóknienie narządów, prowadząc stopniowo do niewydolności wątroby, kardiomiopatii, niedoczynności gruczołów dokrewnych, destrukcji stawów i hiperpigmentacji skóry (2, 6, 7). Wśród zespołów nadmiernej gromadzenia żelaza wyróżnia się hemochromatozę dziedziczną – pierwotną, uwarunkowaną mutacjami genetycznymi oraz hemosyderozę wtórną, towarzyszącą innym, wrodzonym, bądź nabytym schorzeniom przebiegającym przede wszystkim z niewydolnością szpiku lub defektem układu czerwokrwinkowego (8).

WCHŁANIANIE ŻELAZA

Dzienne zapotrzebowanie na żelazo, które wykorzystywane jest głównie w procesie erythropoezy, zmienia się z wiekiem: u niemowląt wynosi od 1-15 mg/kg masy ciała, u dzieci starszych 10-12 mg/dobę, u dorosłych 20 mg/dobę, a u kobiet w ciąży 30 mg/dobę (4, 9). Wyjątkowy system kontroli metabolizmu powoduje, że aż 80% ustrojowego żelaza pochodzi z rozpadłych erytrocytów, reszta wchłaniana jest z przewodu pokarmowego (1). W swoim recyklingu uczestniczą makrofagi śledziony, szpiku oraz wątroby. Erytrocyty ulegają degradacji w ich fagosomach, a uwolnione z hemu żelazo, transportowane przez białko przezbłonowe DMT-1 (*divalent metal transporter*) do cytozolu, zostaje zmagazynowane w białku ferrytynie, bądź po utlenieniu przez ceruloplazminę przetransportowane przez białko błonowe ferroportynę (FPN1, *metal transporter 1*) do surowicy (2,10). Ferroportyna jest jedynym, jak dotychczas znanym przezbłonowym białkiem transportującym (eksporterem) żelazo. Jego obecność potwierdzono w komórkach makrofagów, enterocytów i hepatocytów (10). Uwolnione do surowicy jony trójwartościowe łączą się z produkowanym w wątrobie białkiem transportowym transferyną. W warunkach fizjologicznych stężenie transferyny wynosi 2,5 mg/ml, a wysycenie jej żelazem nie przekracza 30% u dzieci (4, 11). Żelazo może zostać wykorzystane przez komórki, po połączeniu transferyny z receptorem transferyny typu 1 (TfR1) obecnym na powierzchni ich błon komórkowych. Kompleks transferyna-żelazo-receptor ulega internalizacji do komórki, a po uwolnieniu w endosomach żelazo uczestniczy w dalszych przemianach np. syntezie hemu w erytroblastach. Kompleks cząsteczka transferyny – receptor ulegają dysocjacji. Transferyna powraca do krążenia, by wiązać i transportować kolejne jony. Pula żelaza wchłanianego w przewodzie pokarmowym pochodzi ze spożywanych produktów, w których występuje w postaci hemowej (pokarmy mięsne zawierające hemoglobinę i mioglobinę, jony dwuwartościowe) oraz przeważającej w diecie niehemowej (związki nieorganiczne z cukrami, cytrynianami, szczawianami, jony trójwartościowe) (12). Niskie pH soku żołądko-

wego sprzyja jego wchłanianiu. Szereg powszechnie stosowanych produktów leczniczych, które zmniejszają kwasowość soku żołądkowego oraz niektóre składniki spożywcze (polifenole kawy i herbaty, fityniany kasz, wapń) upośledzają jego wchłanianie. Absorpcja jonów żelaza odbywa się poprzez enterocyty kosmków dwunastnicy. Jony trójwartościowe z treści pokarmowej pod wpływem feroreduktazy dwunastniczej (cytochrome b reductase 1), enzymu zlokalizowanego na powierzchni enterocytów, ulegają redukcji do jonów dwuwartościowych i transportowane są do wnętrza komórki dzięki przezbłonowemu białkowemu przenośnikowi DMT-1 (1, 13). W zależności od zapotrzebowania organizmu oraz jego stanu metabolicznego, część jonów żelaza jest transportowana przez błonę podstawną do surowicy, a reszta magazynowana w wewnątrzkomórkowej ferrytynie. Eksport jonów żelaza z enterocytu do surowicy odbywa się przez białko przezbłonowe ferroportynę, a proces utleniania do jonów trójwartościowych następuje pod wpływem ferrooksydazy – hefastyny (1). Udowodniono, że pula żelaza z recyklingu, jak i wchłanianego w przewodzie pokarmowym ulega nieustannemu obrotowi. Kontrolę nad regulacją tego procesu sprawuje szereg mechanizmów oraz uwalnianych mediatorów w odpowiedzi na aktualne potrzeby organizmu – brak lub nadmiar żelaza, niedotlenienie, nasilenie erythropoezy, ewentualny stan zapalny. W przeciwieństwie do rozbudowanego systemu kontrolującego wchłanianie żelaza, nie istnieje żaden mechanizm regulujący usuwanie jego nadmiaru, a fizjologiczna utrata wraz ze złuszczeniem nabłonka błony śluzowej wynosi 1-4 mg (2). W stanie niedotlenienia tkanek, uruchamiany zostaje szlak oparty o czynnik indukowany hipoksją (HIF, hypoxia-inducible factor), który reguluje transkrypcję genów kodujących białko reduktazę dwunastniczą, DMT-1, i ferroportynę. Kolejny system związany jest z działaniem białek IRP1 i IRP2 (*iron regulatory proteins*) współdziałających z sekwencjami IRE (*iron responsive elements*) w sytuacji niedoboru bądź nadmiaru żelaza. Niedobór żelaza w komórkach indukuje łączenie się IRP1 z sekwencjami IRE mRNA receptora transferyny typu 1 zwiększając ich syntezę. W przypadku nadmiaru pierwiastka białko IRP1 traci zdolność wiązania się z IRE, co prowadzi do redukcji syntezy TfR1. Kompleks IRE i IRP1 wpływa podobnie na syntezę białka DMT1. Interakcja IRE i IRP1 w analogicznych sytuacjach biochemicznych ogranicza syntezę ferrytyny oraz ferroportyny (14). W regulacji metabolizmu żelaza istotną rolę pełni układ związany z receptorami transferyny 1 (TfR1) oraz 2 (TfR2) i jego wpływ na kluczowy mediator peptyd produkowany w hepatocytach – hepcydynę (15). Do funkcjonowania obu receptorów niezbędne jest białko HFE (*human hemochromatosis protein*). Kompleks, który powstaje z połączenia TfR1 i białka HFE działa jak sensor żelaza (16). Gdy wysycenie transferyny żelazem wzrasta, kompleks uwalnia białko HFE umożliwiając jego interakcję z TfR2, co uruchamia ekspresję peptydu hepcydyny. W dalszych etapach, zgodnie z tzw „modelem hepcydynowym” regulacji metabolizmu żelaza, istnieje odwrotna korelacja między stężeniem hepcydyny, a absorpcją pierwiastka

w przewodzie pokarmowym. Gdy stężenie hepcydyny wzrasta, wchłanianie żelaza do surowicy ulega redukcji na skutek internalizacji i degradacji ferroportyny. Rola hepcydyny jest również niezwykle istotna w regulacji puli żelaza w sytuacji stanu zapalnego w organizmie. Udowodniono, że Il-6, cytokina prozapalna wiążąc się ze swoim receptorem, uruchamia czynnik transkrypcji STAT3 aktywujący transkrypcję genu hepcydyny. Zwiększone stężenie hepcydyny wpływa na degradację ferroportyny, zablokowanie jonów żelaza w makrofagach, hepatocytach oraz enterocytach, prowadząc do obniżenia jego stężenia w surowicy krwi (15). Prócz wymienionych czynników i sytuacji metabolicznych modulujący wpływ na ekspresję hepcydyny ma wykryte w komórkach wątroby, kardiomiocytach i mięśniach szkieletowych, białko błonowe hemojuwelina (8).

HEMOCHROMATOZA DZIEDZICZNA

Od czasu pierwszych opisów choroby (dokonanych w 1865 r. przez *Trousseau* i w 1889 r. przez *Recklinghausena*) objawiającej się uszkodzeniem wątroby, cukrzycą oraz ciemnym przebarwieniem skóry na skutek nadmiernego gromadzenia żelaza, dokonano wielu odkryć dotyczących regulacji gospodarki żelaza (2, 6, 7).

Wrodzona hemochromatoza jest chorobą heterogenną i dotyczy zaburzeń uwarunkowanych genetycznie, których istotą jest przeładowanie tkanek żelazem. Na skutek mutacji białek kontrolujących przemiany żelaza, jego wchłanianie zwiększa się, wraz z nim pula osoczowa, wysycenie transferryny i spichrzanie. Proces postępuje przez lata prowadząc do nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (niewydolność, marskość, ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego, HCC), kardiomiopatii (arytmie, zastoinowa niewydolność krążenia), endokrynopatii (cukrzyca, niedoczynność tarczycy, hypogonadyzm hypogonadotropowy), artropatii i ciemnego zabarwienia skóry (7). Klasyfikacja OMIM (*On-line Medelia Inheritance* i Man-<http://WWW.ncbi.nlm.nih.gov>) wyróżnia cztery postaci wrodzonej hemochromatozy. Hemochromatoza typu 1 (HFE) występuje spośród nich najczęściej (17).

HEMOCHROMATOZA TYPU 1 (HFE), DZIEDZICZENIE AUTOSOMALNE RECESYWNE

Gen hemochromatozy typu 1, HFE, zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6p21.3) opisany został przez *Federa* i wsp w 1996r (18). Białko HFE przezeń kodowane, wiąże się z receptorem transferryny, regulując pobieranie żelaza przez komórki. Produkty zmutowanego genu uniemożliwiają interakcję z receptorem, co wpływa na zmniejszenie ekspresji hepcydyny i utratę kontroli nad ograniczeniem wchłaniania żelaza. Spośród defektów molekularnych genu HFE największe znaczenie ma zamiana aminokwasu cysteiny na tyrozynę w pozycji 282 łańcucha białkowego-C282Y w postaci homozygotycznej, którą stwierdza się u 60-96% pacjentów z objawami klinicznymi choroby. Mutacja ta w postaci heterozygotycznej występuje u około 9,2% populacji

europejskiej. Homozygoty wykrywane są z częstością populacyjną 1:200-1:400, z przewagą rejonów północnych kontynentu (2, 3, 19). Mutację powodującą zmianę histydyny na asparaginian w pozycji 63 –H63D odnotowano u około 2% Europejczyków, a w krajach południowych kontynentu w postaci heterozygotycznej stwierdza się ją znacznie częściej (aż u 32,2% populacji hiszpańskiej) (20). Mutację polegającą na zmianie seryny na cysteinę – S65C odnotowano u 1,6-5,5% populacji kaukaskiej (19). Znaczenie nosicielstwa C282Y, mutacji H63D i S65C w postaci homozygotycznej oraz heterozygotycznej, jak i nosieli mutacji mieszanych (C282Y/H63D, C282Y/S65C) na ryzyko wystąpienia objawów spichrzania żelaza jest nadal niejasne (21). Na ekspresję objawów klinicznych u pacjentów ma wpływ współistnienia dodatkowych obciążeń, wrodzonych i nabytych: zakażenia wirusami hepatotropowymi, nadużywanie alkoholu, współwystępowanie anemii hemolitycznych, hemoglobinopatia oraz inne wrodzone hemochromatozy (7, 22, 23, 24). Kliniczne objawy choroby występują w 4-5 dekadzie życia, częściej u mężczyzn. Początkowo są niecharakterystyczne: chorzy zgłaszają senność, męczliwość oraz bóle stawów. W miarę postępu choroby następuje nieodwracalne uszkodzenie wątroby, cukrzyca insulinozależna, zastoinowa niewydolność serca oraz odporne na leczenie arytmie. Utrzymujące się nadmierne wchłanianie żelaza, na skutek zaburzonego systemu kontroli, osiąga 8-10 mg na dobę, a ustrojowe magazyny osiągają nawet 60 g (3, 7). Chorzy z objawami klinicznymi wymagają zastosowania krwioupuścić, takie postępowanie zapobiega dalszej progresji choroby pod warunkiem stosowania przez całe życie (25).

RZADKIE PRZYCZYNY WRODZONEGO PRZEŁADOWANIA ŻELAZA

Hemochromatoza typu 2 (młodzieńcza), dziedziczenie autosomalne recesywne

Podłoża obydwu typów tej jednostki chorobowej (A i B) upatruje się w zaburzeniu regulacji syntezy hepcydyny. Przeciążenie żelazem, które prowadzi do uszkodzenia wątroby, kardiomiopatii oraz hypogonadyzmu hypogonadotropowego występuje już na początku drugiej – trzeciej dekady życia zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Przyczyną zgonu przed ukończeniem 40 roku życia jest niewydolność krążenia (26).

W typie 2A występuje mutacja genu białka błonowego – hemojuweliny (HJV) o lokalizacji na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21), najczęściej pod postacią substytucji Gly320V (24).

W typie 2B występuje mutacja genu białka hepcydyny (HAMP) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 19 (19q13) (27).

Hemochromatoza typu 3, dziedziczenie autosomalne recesywne

Występują mutacje genu receptora transferryny typu 2 (TfR2), znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 7 (7q22) i prowadzą do objawów przeładowania żelazem w wieku dorosłym (28).

Hemochromatoza typu 4 (choroba ferroportynowa), dziedziczenie autosomalne dominujące

Występują mutacje genu białka eksportującego żelazo ferroportyny (SLC40A1) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 2 (2q32). Wyróżnia się dwa fenotypy kliniczne choroby: klasyczny oraz nie-klasyczny. Fenotyp klasyczny charakteryzuje się podwyższonym stężeniem ferrytyny, prawidłowym wysyceniem transferryny, oraz gromadzeniem żelaza w makrofagach i komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. W typie nie-klasycznym natomiast, wysycenie transferryny jest podwyższone, a spichrzanie żelaza występuje również w hepatocytach prowadząc do uszkodzenia wątroby. Zmniejszenie puli osoczowej żelaza skutkuje niedokrwistością (29).

Aspekty kliniczne hemochromatozy uwarunkowanej genetycznie u dzieci

Doniesienia dotyczące hemochromatozy u dzieci są nieliczne. W opiece ambulatoryjnej badania oceniające stężenie żelaza wykonywane są powszechnie, jednak z reguły zainteresowanie pediatrów skupia się na jego niedoborze. Patologiczne gromadzenie żelaza w organizmie w przebiegu hemochromatozy uwarunkowanej genetycznie, jest procesem najczęściej powolnym, lecz jednocześnie nieprzewidywalnym i bez właściwej terapii prowadzącym do dysfunkcji wielu narządów (2, 3, 7, 8). Stąd istotne jest odpowiednio wczesne postawienie rozpoznania, monitorowanie i leczenie pacjentów. Screening populacyjny mutacji HFE wydaje się być obiecującą koncepcją, choć kontrargumentem może być rzadkie występowanie choroby i wysokie koszty ekonomiczne i społeczne (8, 30, 31). Optymalnym rozwiązaniem wydaje się program badań genetycznych krewnych, również dzieci, pacjentów z hemochromatozą (32, 33, 34, 35). Sprawnie skonstruowany projekt screeningu mutacji HFE u australijskich noworodków spotkał się z akceptacją rodziców (36). Przedmiotem rozważań autorów jest jednak problem optymalizacji organizacji badań przesiewowych. W oparciu o obserwacje, że homozygoty C282Y, bez współistniejących dodatkowych obciążeń, rzadko demonstrują objawy kliniczne przeciążenia żelazem w pierwszych dwóch dekadach życia, a jedyną nieprawidłowością są wykładniki biochemiczne nieprawidłowego metabolizmu żelaza, *Delatycki* i wsp. proponują diagnostykę molekularną u młodzieży (35). *El-Serag* i wsp. (32) przeprowadzili analizę ekonomiczną algorytmów diagnostycznych krewnych oraz dzieci pacjentów z hemochromatozą. Porównywano screening biochemiczny (wysycenie transferryny, stężenie ferrytyny) krewnych probandów z modelem analizy HFE ich partnerów wraz z ewentualną, w zależności od potwierdzenia u nich mutacji, diagnostyką potomstwa oraz diagnostyką genetyczną krewnych w pierwszej linii, a także dzieci probandów. Udowodniono wyższość diagnostyki genetycznej krewnych i dzieci, ponadto kontynuowano monitorowanie i ewentualnie leczenie krwiopustami nowo stwierdzonych przypadków. Wykonywanie analizy molekularnej HFE partnerów pacjentów, by ograniczyć liczbę badań u ich dzieci, proponowane przez *Adamsa* (33), impli-

kuje jednak dodatkowo konieczność potwierdzenia ojcostwa. W badaniach własnych (37) przyjęto jako wskazanie do analizy molekularnej u dzieci wysycenie transferryny przekraczające 30%, bądź dodatni wywiad rodzinny. U 15 dzieci potwierdzono mutacje HFE, przeważały heterozygoty H63D. U 5-letniej dziewczynki homozygoty C282Y, z wysyceniem transferryny aż 85% oraz prawidłowym stężeniem ferrytyny, stwierdzono ponadto nosicielstwo talasemii β (38). Akcelerację procesu prowadzącego do zwiększenia stężenia ferrytyny u dziecka z talasemią β oraz współistnieniem mutacji homozygotycznej H63D opisuje *Minero* i wsp. (23).

Pomimo braku jednomyślnych wytycznych stosowania diagnostyki przesiewowej hemochromatozy, jej zasadność wydaje się niezaprzeczalna; udowodniono bowiem wyższą śmiertelność krewnych pacjentów z hemochromatozą (39). W ramach badań następstw hemochromatozy, poszukiwano ewentualnego związku mutacji HFE z zapadalnością na ostrą białaczkę limfoblastyczną u dzieci: wyniki badań są jednak niejednoznaczne, przy czym nieliczne analizy przeprowadzone zostały na różnych grupach demograficznych (40, 41, 42). Nie potwierdzono również związku polimorfizmu genu HFE z ryzykiem wystąpienia autyzmu u dzieci (43). Prócz hemochromatozy typu 1, w piśmiennictwie dostępne są opisy dzieci z rzadkimi typami hemochromatozy (24, 27, 44, 45). U 10- i 12-letnich siostr z hemochromatozą typu 2A demonstrującymi jedynie biochemiczne wykładniki choroby, zastosowano leczenie krwiopustami uzyskując normalizację parametrów gospodarki żelazowej (44). *Lee* i wsp. (45) opisali rodzinę z hemochromatozą typu 2A, której członkowie wykazywali typowe objawy kliniczne przeładowania żelazem u nastolatków. Z kolei u 5-letniej dziewczynki, której badania biochemiczne wykonano w ramach screeningu, ze względu na rozpoznanie raka wątrobowo-komórkowego u dziadka, rozpoznano współistnienie hemochromatozy typu 2A oraz homozygotycznej mutacji H63D (24). Opisano również nastoletnie rodzeństwo z objawami hypogonadyzmu hypogonadotropowego oraz kardiomiopatią w przebiegu hemochromatozy typu 3 współistniejącej z heterozygotycznością mieszaną C282Y/H63D (27).

Badania ostatnich lat przybliżyły nie tylko fizjologię metabolizmu żelaza na poziomie komórkowym, ale i mechanizmy regulujące jego homeostazę. Usystematyzowano diagnostykę, monitorowanie i leczenie hemochromatozy dziedzicznej. Nadal jednak niejasny wydaje się osobniczy przebieg choroby oraz wpływ dodatkowych czynników na jej fenotypową ekspresję. Badania przesiewowe oraz ustalenie rozpoznania w wieku dziecięcym umożliwiły monitorowanie biochemiczne, kontrolę kliniczną pacjentów, jak również analizę wpływu ewentualnych czynników modyfikujących już od najmłodszych lat.

PIŚMIENNICTWO

1. *Montalbetti N., Simonin A., Kovacs G., Hediger M.A.*: Mammalian iron transporters: Families SLC11 and SLC40. *Mol. Asp. Med.* 2013, 34, 270-287.
2. *Sikorska K., Bielawski K.P., Romanowski T., Stalke P.*: Hemochromatoza dziedziczna-najczęstsza choroba genetyczna człowieka. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2006, 60, 667-676.

3. Raszeja-Wyszomirska J., Ławniczak M., Milkiewicz P.: Nowe aspekty patogenetyczne wrodzonej hemochromatozy. *Pol. Merk. Lek.* 2008, XXIV, 54-58.
4. Ochocka M., Matysiak M.: Niedokrwistości wieku dziecięcego. Warszawa. PZWL, 2000, 52-111.
5. Kogho Y., Ikuta K., Ohtake T., Torimoto Y., Kato J.: Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int. J. Hematol.* 2008, 88, 7-15.
6. Harrison S.A., Bacon B.R.: Hereditary hemochromatosis: update for 2003. *J. Hepatol.* 2003, 38, S14-S23.
7. Pietrangelo A.: Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease. *N. Eng. J. Med.* 2004, 350, 2383-2397.
8. Beutler E.: Iron shortage disease: Facts, fiction and progress. *Blood Cell Mol. Dis.* 2007, 39, 140-147.
9. Wąsowska-Królikowska K., Baranowski W.J.: Znaczenie żelaza w rozwoju i żywieniu niemowląt, metabolizm żelaza. *Med. Wiekii Rozwoj.* 2000, 4, 65-77.
10. Delaby C., Pilard N., Goncalves A.S., Beaumont C., Canonne-Hergaux F.: Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 2005, 106(12), 3979-3984.
11. Szoke D., Panteghini M.: Diagnostic value of transferrin. *Clin. Chim. Act.* 2012, 413, 1184-1189.
12. Heath A.L.M., Hons B.A., Hons B.Sc, Fairweather S.J.: Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2002, 15(2), 225-241.
13. McKie A.T., Barrow D., Latunde-Dada G.O., Rolfs A., Sager G., Mudaly E., Mudaly M., Richardson C., Barlow D. Peters T.J., Raja K.B., Shirali S., Hediger M.A., Farzaneh F., Simpson R.J.: An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science.* 2001, 291, 1755-1759.
14. Recalati S., Minotti G., Cairo G.: Iron regulatory proteins: from molecular mechanisms to drug development. *Antioxid Redox Signaling.* 2010, 13(10), 1593-1616.
15. Ganz T., Nemeth E.: Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012, 1823(9), 1434-1443.
16. Gsowami T., Andrews N.C.: Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 28494-28498.
17. Pietrangelo A.: Molecular insights into the pathogenesis of hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2006, 55, 564-568.
18. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W., Tsuchihashi Z., Ruddy D.A., Basava A., Dormischian F., Domingo R.Jr, Ellis M.C., Fullan A., Hinton L.M., Jones N.L., Kimmel B.E., Kronmal G.S., Lauer P., Lee V.K., Loeb D.B., Mapa F.A., McClelland E., Meyer N.C., Mintier G.A., Moeller N., Moore T., Morikang E., Prass C.E., Quintana L., Starnes S.M., Schatzman R.C., Brunke K.J., Drayna D.T., Risch N.J., Bacon B.R., Wolff R.K.: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat. Genet.* 1996, 13, 399-409.
19. Le Gac G., Ferec C.: The molecular genetics of hemochromatosis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005, 13, 1172-1185.
20. Merryweather-Clarke A.T., Pointon J.J., Jouanolle A.M., Rochette J., Robson K.J.: Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet. Test.* 2000, 4, 183-198.
21. Asberg A., Thorstensen K., Hveem K., Bjerve K.S.: Hereditary hemochromatosis: the clinical significance of the S65C mutation. *Genet. Test.* 2002, 6, 59-62.
22. Scotet V., Merour M.C., Mercier A.Y., Hanu B., Le Faou T., Raguenez O., Le Gac G., Mura C., Nousbaum J.B., Ferec C.: Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *Am. J. Epid.* 2003, 158, 129-134.
23. Miniero R., Tardivo I., Roetto A., De Gobbi M.: Heterozygous beta-thalassemia and homozygous H63D hemochromatosis in a child an 18-year follow-up. *Ped. Hem. Onc.* 2005, 22(2), 163-166.
24. Aguilar-Martinez P., Lok C.Y., Cunat S., Cadet E., Robson K., Rochette J.: Juvenile hemochromatosis caused by a novel combination of hemojuvelin G320V/R176C mutations in a 5-year old girl. *Haematologica.* 2007, 92, 421-422.
25. Brissot P., De Bels F.: Management of hemochromatosis linked to HFE gene. *Presse Med.* 2007, 36(9), 1295-1300.
26. De Lima Santos P.C. Jr, Dinardo C.L., Cancado R.D., Schettert I.T., Krieger J.E., Pereira A.C.: Non-HFE hemochromatosis. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2012, 34(4), 311-316.
27. Roetto A., Papanikolaou G., Politou M., Alberti F., Girelli D., Christakis J., Loukopoulos D., Camaschella C.: Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat. Genet.* 2003, 33(1), 21-22.
28. Camaschella C., Roetto A., Cali A., De Gobbi M., Garozzo G., Carella M., Majorano N., Totaro A., Gasparini P.: The gene TRF2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat. Genet.* 2000, 25(1), 14-15.
29. Mayr R., Janecke A.R., Schranz M., Griffiths W.J., Vogel W., Pietrangelo A., Zoller H.: Ferroportin disease: a systematic metaanalysis of clinical and molecular findings. *J. Hepatol.* 2010, 539, 941-949.
30. Floreani A., Rizzotto E.R., Basso D., Navaglia F., Zaninotto M., Petridis I., Di Andreas O., Testa R., Marra M., Baldo V., Chiaramonte M.: An open population screening study for HFE gene major mutations proves the low prevalence of C282Y mutation in Central Italy. *Aliment Pharmacol.* 2007, 26, 577-586.
31. Allen K., Williamson R.: Screening for hereditary hemochromatosis should be implemented now. *BJM.* 2000, 320, 183-184.
32. El-Serag H.B., Inadomi J.M., Kowdley K.V.: Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. *Ann. Int. Med.* 2000, 132, 261-269.
33. Adams P.C.: Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin. Genet.* 1998, 53(3), 176-178.
34. Deugnier Y., Jouanolle A.M.: Screening for hereditary HFE hemochromatosis. *Presse Med.* 2007, 36, 1292-1294.
35. Delatycki M.B., Powell L.W., Allen K.J.: Hereditary hemochromatosis genetic testing of at-risk children; what is the appropriate age? *Genet Test.* 2004, 8(2), 98-103.
36. Basset M., Dunn C., Battese K., Peek M.: Acceptance of neonatal genetic screening for hereditary hemochromatosis by informed parents. *Genet Test.* 2001, 5(4), 317-320.
37. Kaczorowska-Hać B., Maciejka-Kapucińska L., Miłosz-Bartoszewicz E., Adamkiewicz-Drożyńska E.: Hemochromatoza HFE u dzieci – problem niedoceniany. *Ped. Pol.* 2012, 87, 358-362.
38. Kaczorowska-Hać B., Maciejka-Kapuscinska L., Miłosz-Bartoszewicz E., Adamkiewicz-Drożyńska E.: Co-existence of β thalassemia trait and hemochromatosis in 5-year-old

- girl of Polish origin. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013 Apr; 35(3), 239-240.
39. *Jacobs E.M., Hendriks J.C., Marx J.J., van Deursen C.T., Kreeftenberg H.G., de Vries R.A., Stalenhoef A.F., Verbeek A.L., Swinkels D.W.*: Morbidity and mortality in first-degree relatives of C282Y homozygous probands with clinically detected haemochromatosis compared with the general population: the Hemochromatosis Family Study (HEFAS). *Neth. J. Med.* 2007, 65(11), 425-433.
40. *Dorak M.T., Burnett A.K., Worwood M., Sproul A.M., Gibson B.E.S.*: The C282Y mutation of HFE is another male-specific risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1999, 94, 3957-3958.
41. *Dorak M.T., Mackay R.K., Relton C.L., Worwood M., Parker L., Hall A.G.*: Hereditary hemochromatosis gene (HFE) variants are associated with birth weight and childhood leukemia risk. *Ped. Blood Cancer.* 2009, 53, 1242-1248.
42. *Rodriguez-Lopez R., Donoso M., Fernandez-Cavada M., Gonzalez L.M., Margallo A., Corral C., Gallego M., de Caceres M.T.G., Herrera T., Gonzalez C., Vagace J.M., Gervasini G.*: Diagnostic utility of HFE variants in Spanish patients: association with HLA alleles and role in susceptibility to acute lymphoblastic leukemia. *Gene.* 2013, 514, 31-35.
43. *Gebril O.H., Meguid N.A.*: HFE gene polymorphisms and the risk for autism in Egyptian children and impact on the effect of oxidative stress. *Dis Markers.* 2011, 31(5), 289-294.
44. *Berg L.B., Milman N.T., Friis-Hansen L., Jensen P.D., Frund T.*: Juvenile haemochromatosis caused by a homozygous Gly320V mutation in the haemojuvelin gene. *Ugeskr Laeger.* 2013, 175(16), 1113-1114.
45. *Lee P.L., Beutler E., Rao S.V., Barton J.C.*: Genetic abnormalities and juvenile hemochromatosis: mutations of the HJV gene encoding hemojuvelin. *Blood.* 2004, 103, 4669-4671.

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 23.07.2013 r.

Zaakceptowano/Accepted: 29.10.2013 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:
Barbara Kaczorowska-Hać
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel (58) 349-28-60
fax (58) 349-28-63
e-mail: bakaczor@gumed.edu.pl