

## HEMOCROMATOZA EREDITARĂ. CAZ CLINIC

Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO, Gheorghe HAREA,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

### Summary

#### **Hereditary hemochromatosis: Clinic report**

*Hemochromatosis is an autosomal recessive disease transmitted from parents to children. Analysis of HFE gene mutations contribute significantly to the diagnosis of hereditary hemochromatosis. Based on observations from clinical studies it is estimated that 40-70% of C282Y homozygous genotype will develop clinical signs of iron overload. Homozygous status for this mutation is associated with 60-90% of all cases of hereditary hemochromatosis, while the heterozygous status present in only 3-8% of the cases. Increased serum iron levels require further diagnostic evaluation: assessing ferritin, serum transferrin saturation and ferritin coefficient. The increased level of serum ferritin, saturation ratio requires a genetic test (HFE gene) to exclude hemochromatosis. Early detection and initiation of phlebotomy before development of liver cirrhosis may reduce morbidity and extend life expectancy.*

**Keywords:** hereditary hemochromatosis, serum iron, ferritin, serum transferrin saturation, ferritin ratio, phlebotomy, viral hepatitis

### Резюме

#### **Наследственный гемохроматоз. Клинический случай**

*Гемохроматоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, которое передается от родителей к детям. Исследование мутации генов HFE вносит значительный вклад в диагностику наследственного гемохроматоза. На основании клинических наблюдений в ходе научно-исследовательских испытаний у 40-70% людей с гомозиготным генотипом C282Y могут развиться клинические признаки перегрузки железом. Гомозиготный статус для этой мутации ассоциирован с 60-90% случаями наследственного гемохроматоза и только 3-8% случаев относятся к гетерозиготному статусу. Повышенный уровень сидеремии требует дополнительного исследования уровней ферритина, трансферина и коэффициента сатурации ферритина. Повышение ферритина и коэффициента сатурации нуждается в генетическом тестировании (ген HFE) для исключения гемохроматоза. Раннее диагностирование и выполнение флеботомий до развития цирроза печени может снизить заболеваемость и продлить продолжительность жизни.*

**Ключевые слова:** наследственный гемохроматоз, сывороточное железо, ферритин, трансферин, коэффициент насыщения трансферина, флеботомия, вирусный гепатит

### Introducere

Hemocromatoza ideopatică este o formă gravă de boală prin surplus de fier. Hemocromatoza include afecțiunile ereditare însoțite de supraîncărcare cronică cu fier. Aceste afecțiuni se caracterizează prin eritropoieză normală, valori crescute ale saturației transferinei și feritinei și depunerea progresivă a fierului în celulele parenchimatoase ca urmare a unei producții scăzute (dar care este normal reglată) a hormonului peptidic hepatic denumit *hepcidină* [1, 4].

De la descoperirea în 1996 a genei HFE a hemocromatozei ereditare au fost identificate și alte defecte genetice care explică mecanismul și varietatea acestei afecțiuni. Considerată mult timp drept o boală unitară monogenică, hemocromatoza reprezintă, de fapt, o afecțiune poligenică, cu multiple fațete. O teorie recentă se bazează pe axa reglatoare hepcidină-feroportină. Nivelele scăzute de hepcidină determină creșterea exprimării feroportinei (proteina care exportă fierul din celule în circulație) la nivelul enterocitelor intestinale și macrofagelor reticuloendoteliale. În așa mod crește biodisponibilitatea fierului plasmatic, se produce saturarea transferinei și apare în exces fierul nelegat de transferină, care este preluat rapid de către ficat, cord și pancreas – principalele organe afectate de supraîncărcarea cronică cu fier [1, 4].

Baza de date OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) listează 4 tipuri de hemocromatoză ereditară, caracterizate prin mutații genetice diferite. Genele afectate codifică proteine care sunt implicate în căile metabolice relevante pentru sinteza hepatică de hepcidină [7, 9].

**Hemocromatoza ereditară de tip 1** reprezintă forma clasică a acestei afecțiuni și este asociată cu mutații ale genei HFE. Populațiile de origine nord-europeană prezintă incidența cea mai mare a hemocromatozei ereditare tip 1 (1 caz la 300 populație). Sexul masculin este afectat mai des decât cel feminin, raportul bărbați:femei fiind de 1,8:1. Boala apare după vârsta de 40 de ani la bărbați și după 50 de ani la femei. Ficatul este principalul organ-țintă, deoarece la nivelul acestuia se depozitează cantitatea excedentară de fier din organism. Fiind netratată, această formă de hemocromatoză poate evolua până la ciroză hepatică, iar un anumit procent din pacienți dezvoltă carcinom hepatocelular. Pancreasul este un alt organ afectat frecvent în contextul hemocromatozei primare. În stadiile incipiente (în absența cirozei), pacienții adesea dezvoltă rezistență la insulină, iar bolnavii cu ciroză prezintă frecvent diabet zaharat insulino-dependent [1, 4].

**Hemocromatoza ereditară de tip 2** include cazurile de hemocromatoză juvenilă și prezintă două forme:

- hemocromatoza ereditară juvenilă tip 2A (majoritară), asociată cu o mutație localizată pe cromozomul 1q, unde se află gena HJV sau HFE2 ce codifică hemojuvelina care intervine, probabil, în modularea expresiei hepcidinei;
- hemocromatoza ereditară juvenilă tip 2B (cazuri foarte rare), asociată cu mutația homozigotă a genei HAMP, care codifică hepcidina.

Hemocromatoza juvenilă are o evoluție mult mai severă decât forma clasică a hemocromatozei și devine clinic manifestă la ambele sexe în a doua decadă de viață [2, 5, 6].

**Hemocromatoza ereditară tip 3** clinic este similară cu hemocromatoza clasică și include puținele cazuri descrise până în prezent, în asociere cu mutația genei care codifică Tfr2 (receptorul 2 al transferinei). Acest receptor este bine exprimat la nivelul hepatocitelor și mediază preluarea fierului legat de transferină. De asemenea, studiile au sugerat că Tfr2 este un modulator al producerii hepcidinei ca răspuns la acumularea fierului. Valorile hepcidinei au fost scăzute sau chiar absente în majoritatea cazurilor cu mutație homozigotă pentru Tfr2 [5, 6].

**Hemocromatoza ereditară tip 4** este asociată cu mutația genei SLC40A1, care codifică ferroportina. Spre deosebire de celelalte tipuri de hemocromatoză are un mod de transmitere autozomal dominant, o evoluție clinică mai blândă, iar din punct de vedere biochimic nivelurile de feritină sunt disproporționat crescute față de saturația transferinei [1, 4].

Formele neclasice ale hemocromatozei, care se deosebesc de cele clasice, frecvent sunt grupate împreună sub termenul „hemocromatoză ereditară non-HFE”. Gena HFE este localizată pe brațul scurt al cromozomului 6 și codifică o proteină similară antigenului de histocompatibilitate HLA din clasa I. Proteina HFE interacționează cu Tfr1 (receptorul 1 al transferinei), facilitând probabil preluarea fierului legat de transferină; de asemenea exercită un posibil efect modulator asupra expresiei hepcidinei.

Cea mai obișnuită mutație în gena HFE are drept rezultat substituția cisteinei cu tirozină în poziția 282 a lanțului de aminoacizi al proteinei HFE (C282Y). Statutul homozigot pentru această mutație este asociat cu 60-90% din toate cazurile de hemocromatoză ereditară, pe când statutul heterozigot – cu numai 3-8% din cazuri. În populația europeană, mutația C282Y apare în forma heterozigotă la 10% și în forma homozigotă la 0,4% din indivizi [2, 4].

Frecvența perturbărilor biochimice (valori crescute ale saturației transferinei și feritinei) la persoanele homozigote pentru mutația C282Y este relativ crescută, dar nu atinge 100%. Totodată, dezvoltarea complicațiilor clinice (ciroză hepatică, diabet zaharat, cardiomiopatie etc.) este redusă, ceea ce

indică faptul că alți factori, cum ar fi cei de mediu, pot influența expresia clinică a hemocromatozei. Pe baza observațiilor din studii clinice se estimează că 40-70% din persoanele cu genotip C282Y homozigot vor dezvolta semne clinice ale supraîncărcării cu fier. Nu este disponibil nici un test care să indice dacă o persoană cu genotip C282Y homozigot va prezenta în viitor semne și simptome clinice [6, 9].

O altă mutație în gena HFE are drept consecință înlocuirea histidinei cu acidul aspartic în poziția 63 (H63D). Această mutație este asociată cu hemocromatoza ereditară, dar efectele sale clinice sunt încă neclare. Statutul homozigot pentru mutația H63D, în absența altor factori modificatori, este insuficient pentru a produce o supraîncărcare cu fier clinic semnificativă. Totuși, heterozigoția compusă pentru C282Y/H63D a fost asociată cu concentrații hepatice de fier crescute. Aproximativ 1-2% din persoanele cu acest genotip vor dezvolta semne clinice ale supraîncărcării cu fier. Deși indivizii cu acest genotip pot prezenta dereglări ale markerilor biochimici, este posibil să nu dezvolte manifestări clinice de hemocromatoză în absența altor factori de comorbiditate: steatoză, diabet sau consum excesiv de etanol. Alela mutantă H63D se întâlnește la circa 22% din europeni [2, 5, 6].

Prevalența hemocromatozei constituie 1 caz la 300 persoane în SUA, însă frecvența cea mai înaltă se atestă la populația europeană – 10%. Incidența necropsică a hemocromatozei ideopatice este evaluată la 3,2 cazuri la 100000 necropsii. Mortalitatea este estimată la 1,7 cazuri – 10000 decese [3].

### Simptomatologie clinică

Simptomele apar, în general, atunci când testele hematologice evidențiază acumulare anormală de fier [1]. În organism, fierul are rol în sinteza hematiilor. Valorile normale sunt de 60-160 μg/100 mL la bărbați și de 80-130 μg/100 mL la femei, respectiv 10,6-28,3 μmol/L la bărbați și 6,6-26 μmol/L la femei. Cantitatea de fier se consideră anormală la valori peste 30 μmol/L. Principalele semne sunt oboseala cronică și disfuncția erectilă, urmând durerile articulare și abdominale, scăderea în greutate, poliuria. La nivelul pielii, hemocromatoza produce o colorație metalică și scuame asemănătoare solzilor de pește. Acestea se manifestă la nivelul feței, umerilor, coatelor, genunchilor, organelor genitale. Frecvent apare alopecia parțială, iar unghiile capătă aspect plat și colorație albă. La nivel articular sunt prezente dureri tranzitorii, în special la nivelul articulațiilor metacarpo-falangiene și interfalangiene proximale (44%).

Afectarea hepatică în hemocromatoză se manifestă prin hepatomegalie (65-70%), care evoluează spre ciroză (30-50%) și cancer hepatic. Dereglările

sexuale sunt manifestate prin impotență (45%) și amenoree (5-15%). La nivelul pancreasului, acumularea de fier scade producerea de insulină, ca rezultat se dezvoltă diabetul, manifestat prin colorația pielii, de unde și numele de „diabet bronzat” cauzat de hemocromatoză. Manifestările la nivel cardiac se estimează prin cardiomegalie, tulburări de ritm și, în cele din urmă, instalarea insuficienței cardiace (20-50%). Triada clasică a hemocromatozei ideopatice (ciroză hepatică, diabet zaharat și pigmentarea tegumentelor) apare la concentrația fierului din organism de 20 gr (de 5 ori mai mult decât norma) [1, 4].

### Diagnostic

Anamneza și examenul fizic complet sunt primii pași în diagnosticarea hemocromatozei. Se vor lua în calcul afecțiunile din trecut, hemoragiile, transfuziile sau donarea de sânge, maladiile membrilor din familie sau ale rudelor apropiate [1, 3].

Analizele de rutină în diagnosticarea hemocromatozei sunt [7, 10]:

- *Saturația transferinei* (proteină prezentă în serul sanguin, sintetizată de ficat, al cărei rol fiziologic esențial este transportul fierului necesar sintezării hemoglobinei, începând de la celulele intestinale până la (măduva osoasă). Concentrația transferinei în serul sanguin este cuprinsă în mod normal la adult între 2 și 4 g/L. Această valoare scade în caz de hemocromatoză.
- *Nivelul seric al feritinei* (glicoproteină bogată în fier, sintetizată de ficat, care asigură stocarea fierului în acest organ, dar și în splină și măduva osoasă). Feritinemia este mică în cazul carenței de fier și crescută în caz de supraîncărcare, în particular în hemocromatoză.
- *Nivelul seric al fierului* (sideremia  $0 > 200$  mg).
- *Indicele fierului hepatic* = conținutul fierului în țesutul hepatic (mmol/g)/vârsta (ani)  $> 2,0$ .
- *Aprecierea extinderii viscerale*: analizele sangvine pentru depistarea diabetului zaharat sau a maladiilor hepatice (complicații ale hemocromatozei); hemoleucograma, frotiul sangvin, hematocritul; explorarea diabetului zaharat, radiografie osoasă, explorarea endocrină, teste genetice pentru identificarea defectelor genei HFE; biopsia hepatică pentru a cuantifica afectarea hepatică; tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) și nivelul de alfa-fetoproteină (proteina în exces în neoplasmul hepatic).

Cuantificarea feritinei nu este suficientă pentru a detecta hemocromatoza, deoarece ajunge la un nivel ridicat în formele avansate ale afecțiunii. Prezența cantității crescute de fier depozitat în ficat poate fi evidențiată prin analiza RMN, dar trebuie

excluse alte posibile cauze ale nivelului crescut de fier la nivel hepatic, precum talasemia, sindromul inflamator cronic, alcoolismul sau intoxicațiile medicamentoase [7].

### Tratamentul hemocromatozei

Tratamentul hemocromatozei constă în efectuarea flebotomiilor săptămânal, timp de 2-3 ani, până când nivelul feritinei scade sub 50 mg/ml, apoi se trece la flebotomii 2-3/an. Programul de flebotomii va fi monitorizat în felul următor: 1 dată/lună determinarea Hb și a hematocritului, la 2 luni – hemograma completă cu trombocite, proteinemie; la 6 luni – sideremie, feritina serică, glicemie, glucozurie; o dată la 2 ani – puncție-biopsie hepatică.

Flebotomia nu poate vindeca complicațiile din stadiile finale, cum ar fi afectarea hepatică, insuficiența cardiacă sau diabetul zaharat, acestea necesitând tratament specific. Se practică terapia cu agenți chelatori: deferoxamină (desferal) – 50 mg/kg corp, doza totală 750-2000 mg/zi. Deferoxamina este produsă de bacteria *Streptomyces pilosus*, are proprietatea de a chelata fierul și de a facilita eliminarea lui din organism. Aceasta acționează prin legarea ionilor liberi de fier din sânge. Deferoxamina este utilizată pentru tratarea intoxicației acute cu fier, în special la copii [3, 8].

Tratamentul complicațiilor include terapia diabetului zaharat, a cirozei hepatice și a insuficienței cardiace, a hipogonadismului și a condrocalcinozei. Pacienților li se recomandă o dietă cu restricția alimentelor bogate în fier: limitarea cărnii și a organelor animaliere, restricția cerealelor și a pâinii, restricția suplimentelor cu vitamina C, excluderea alcoolului, fumatului, a preparatelor de mare (pește, scoici) [3].

### Caz clinic

Prezentăm cazul unui pacient internat în secția de hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican.

Pacientul de sex masculin, în vârstă de 29 de ani, internat cu diagnosticul de trimitere: hepatită cronică de etiologie virală VHC, faza de reactivare virală, activitate maximală. Hemocromatoză? Se prezintă cu următoarele *acuze*: astenie fizică, fatigabilitate, disconfort periodic în hipocondrul drept, scădere ponderală (7 kg pe parcursul ultimelor luni).

*Anamneza bolii*: cunoscut cu patologia hepatică din mai 2015, ocazional efectuează testele biochimice, unde se constată citoliză marcată (ALT – 300 U/L, AST – 134 U/L). Ulterior diagnosticat cu anti-VHC pozitiv și confirmat diagnosticul de hepatită cronică virală C, activitate maximală. Pe parcurs, urmează tratament hepatoprotector (silimarină, acid ursodeolic, vitamine), dar fără efect, menținându-se citoliza în limitele de 200 U/L. Este consultat și exami-

nat de către gastroenterolog în vederea inițierii tratamentului antiviral. În examinările efectuate – ARN HCV 13169519 copii/ml (3292379 UI/ml.), genotipul viral 2, Fe seric – 70,7 mkmol/l (N=10,5-28,3). La examinările suplimentare – nivel crescut al feritinei – 1750 ng/ml (N=30-400), coeficientul de saturație a transferinei – 91,36 % (15-45). Spitalizat în mod planic pentru evaluarea diagnosticului și stabilirea tacticii curative.

*Datele obiective* prezente evidențiază hepatomegalie moderată, consistența ficatului – elastică, marginile rotunjite. *Datele biochimice* atestă prezența sindromului de citoliză: ALT – 306 U/L (N=0-55), AST – 106,9 U/L (N=5-46); markerii autoimuni negativi; markerii virali: HBs Ag negativ, anti-HBs negativ, anti-HBcor sumar negativ, anti-HCV pozitiv. Anti-CMV IgG – 25 (pozitiv>22), anti-CMV IgM 0,20 negativ, anti-EBV IgM 0,20 negativ, anti-EBV IgG 30,0 (pozitiv>22). Markerii tumorali: alfa fetoproteina – 0,4 ng/ml (N=0-10). Cupru în urină – 54,65 mkg/24 ore (N=10-60), ceruloplasmina – 22 mg/dl (15-30). Indicii imunologici umorali: IgG 15,0 g/l (N=6,8-14,45), IgM 0,78 g/l (N=0,32-2,14), IgA 1,29 g/l (N=0,83-4,06). FibroMax: FibroTest – scor 0,1 (F0), ActiTest – scor 0,82 (A3), SteatoTest – scor 0,11 (S0), NachTest – scor 0,25 (N0), AshTest – scor 0 (H0).

Explorările instrumentale: FGDS – gastropatie eritematoasă exudativă. USG abdominală: Ficat LD – 14 cm, LS – 9,3 cm, schimbări difuze în parenchim, CBP – N, v. portă – 10-11 mm, v. lienalis – 70 mm, lien – 11,6 x 5,3 cm. Colecist – dimensiuni normale. Analiza genetică: hemocromatoză ereditară (mutații HFE C282Y/H63D): Mutația C282Y – pozitiv, mutația H63D – negativ. *Comentariu:* s-a identificat un statut homozigot pentru mutația C282Y la nivelul genei HFE.

În baza examinărilor efectuate, s-a stabilit *diagnosticul:* hepatită cronică virală C, genotip 2, faza de reactivare virală (3292379 UI/ml), activitate maximă. Hemocromatoză ereditară (HFE C282Y – homozigot).

Pe parcurs s-a efectuat flebotomie, cu exfuzia a 400 ml ser sangvin. Concomitent a fost indicat tratament hepatoprotector: sol. pentilin 5,0 i/v în perfuzie, sol. heptral 400 mg i/v – 1 dată/zi, ursosan 250 mg 2 caps. seara, sorbenți, pantoprazol 20 mg 1 past./zi – 10 zile. Pacientul a fost externat, cu supravegherea medicului-gastroenterolog, cu următoarele indicații:

- dietă cu restricția alimentelor bogate în fier: limitarea cărnii și a organelor animaliere, restricția cerealelor și a pâinii, a suplimentelor cu vitamina C; excluderea alcoolului, fumatului, a preparatelor de mare (pește, scoici);
- efectuarea flebotomiilor săptămânal timp de

2-3 ani, cu monitorizarea nivelului feritinei (50 mg/ml); efectuarea ulterioară a flebotomiilor de 2-3 ori în an;

- evaluarea biochimică: 1 dată/lună determinarea Hb, a hematocritului; la 2 luni – hemograma completă cu trombocite, proteinemia; la 6 luni – aprecierea sideremiei, feritinei serice, glicemiei, concomitent evaluarea biochimică și imunologică pentru evaluarea hepatitei cronice virale C.

Menționăm că flebotomia nu tratează complicațiile din stadiile finale: ciroza hepatică, insuficiența cardiacă sau diabetul zaharat, acestea necesitând tratament specific.

## Discuții

Observațiile generate de studiile clinice au indicat faptul că analiza mutațiilor genei HFE contribuie semnificativ la diagnosticul hemocromatozei ereditare [2]. Depistarea la timp și inițierea flebotomiilor înainte de apariția cirozei poate reduce morbiditatea și poate normaliza speranța de viață. Supraviețuirea până la 10 ani este evaluată la 80%, iar până la 20 de ani – la 50-70%. Supravețuirea este invers proporțională cu volumul fierului din depozite, evaluat după numărul flebotomiilor efectuate. Testul genetic se indică la pacienții care prezintă în mod repetat valori ale saturației transferinei >45%, chiar în absența valorilor crescute ale feritinei [7].

Având în vedere faptul că testul nu detectează toate mutațiile asociate cu hemocromatoza ereditară, ci numai principalele mutații ale genei HFE (hemocromatoza clasică de tip 1), un rezultat negativ nu exclude diagnosticul. În prezența unei suspiciuni clinice se recomandă secvențierea întregii gene HFE și testarea genetică pentru tipurile mai rare de hemocromatoză ereditară 2, 3 și 4.

Screeningul populației generale nu se recomandă datorită penetranței scăzute a mutațiilor HFE. Se recomandă testarea persoanelor cu risc crescut, cum ar fi rudele de gradul I ale pacienților cu hemocromatoză ereditară. Pacienții cu hemocromatoză trebuie să evite consumul băuturilor alcoolice, pentru a nu spori afectarea hepatică, și să nu apeleze niciodată la suplimentele cu fier. Se recomandă vaccinarea împotriva hepatitei B și evitarea administrării paracetamolului și a corticoizilor, din cauza toxicității hepatice [3].

## Concluzii

1. Valorile crescute sau scăzute ale hemoglobinei și hematocritului, proteinemia crescută impun necesitatea aprecierii sideremiei.

2. Nivelul crescut de sideremie necesită evaluare suplimentară a diagnosticului: aprecierea feriti-

nei, transferinei serice și a coeficientului de saturație a feritinei.

3. Nivelurile majorate ale feritinei serice și ale coeficientului de saturație necesită testare genetică (gena HFE), pentru excluderea hemocromatozei.

### Bibliografie

1. Antonello Pietrangelo. *Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease*. In: The New England Journal of Medicine, June 3, 2004; nr. 350, p. 2383-2397.
2. Bergman J.P., Kemna E.H., Janssen M.C., Jacobs E.M., Stalenhoef A.F., Marx J.J., Swinkels D.W. *Hereditary Haemochromatosis: novel genes, novel diseases and hepcidin*. In: Ned. Tijdschr. Geneesk., 2007, May 19; nr. 151(20), p. 1121-1127.
3. Dumbraва Vlada-Tatiana. *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național*. Chișinău, 2005, p. 319-325.
4. Janssen M.C., Swinkels D.W. *Hereditary Hemochromatosis*. In: Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2009; nr. 23(2), p. 171-183.
5. Hanson E.H., Imperatore G., Burke W. *HFE Gene and Hereditary Hemochromatosis: a HuGE Review*. *Human Genome Epidemiology*. In: Am. J. Epidemiol., 2001, Aug 1; nr. 154(3), p. 193-206.
6. Holmström P., Marmur J., Eggertsen G., Gafvels M., Stal P. *Mild overload in patients carrying the HFE S65C gene mutation: a retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls*. In: Gut, 2002, Nov; nr. 51(5), p. 723-730.
7. Laborator Synevo. *Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate în 2014*. Ref. Type: Catalog. Laboratory Corporation of America. Directory of Services and Interpretive Guide. Hereditary Hemochromatosis, DNA Analysis. www.labcorp.com 2010. Ref Type: Internet Communication.
8. Lee H. J., Lee J., Lee S. K., Kim E. C. *Differential regulation of iron chelator-induced IL-8 synthesis via MAP kinase and NF-kappaB in immortalized and malignant oral keratinocytes*. In: BMC Cancer, 2007, Sep 13, nr. 7, p. 176.
9. www.mayomedicallaboratories.com. *Test Catalog. Hemochromatosis HFE Gene Analysis, Blood*. Ref. Type: Internet Communication, 2009.
10. Zlocha J., Kovács L., Poygayová S., Kupcová V., Durinová S. *Molecular Genetics Diagnostics and Screening of Hereditary Hemochromatosis*. In: Vnitr. Lek., 2006, Jun; nr. 52(6), p. 602-608.

### Natalia Taran,

dr. șt. med., cercetător științific superior,  
Laboratorul Gastroenterologie,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
Tel.: 079257616  
E-mail: natalita\_taran@yahoo.com

## STUDIAREA NIVELULUI SERIC AL CUPRULUI, CERULOPLAZMINEI ȘI CITOCROMULUI P450 ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C, ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC

Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO,  
Vlada Tatiana DUMBRAVA, Svetlana MAEV,  
USMF Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

### Summary

**Copper serum levels, ceruloplasmin and cytochrome P450 evaluation in chronic viral hepatitis C in dependence on the hepatic inflammation activity process**

*Chronic diffuse liver disease progression caused by hepatitis C virus is modulated by a variety of factors: viral, host factors and external factors. An important role in chronic hepatitis C evolution and progression belongs to the morpho-functional disorders of hepatocytes, caused by activation of lipid peroxidation processes and cascade of metabolic disorders. Increased serum copper, cytochrome P450 and ceruloplasmin levels were found in patients with chronic VHC, versus respective indices in patients from control group. Increasing copper serum levels in patients with chronic viral hepatitis C, with moderate-maximum activity degree of hepatic inflammatory process and its correlation with viral infection phase denotes hypercopperemia involvement in liver damage evolution. A direct correlation between maximum copper level in patients with moderate-maximum activity of hepatic inflammatory process was established in patients with chronic viral hepatitis C, which reflects copper participation in the development of necroinflammatory processes. A direct correlation of cytochrome P450 levels with activity of one of the main liver syndromes was found – cytolytic syndrome, which reflects the immediate reactive response to the liver parenchyma inflammation and the imbalance in the antioxidant protective system of the body.*

**Keywords:** copper, ceruloplasmin, cytochrome P450, hepatic inflammatory process activity, viral infection phase, oxidative stress, lipid peroxidation

### Резюме

**Изучение сывороточного уровня меди, церулоплазмينا и цитохрома P450 у пациентов с вирусным гепатитом C в зависимости от активности воспалительного процесса**

*Прогрессирование хронического диффузного заболевания печени, вызванного вирусом гепатита C, обусловлено несколькими факторами: вирусом, иммунным ответом хозяина, экзогенными факторами. Одна из ключевых ролей в прогрессировании вирусного гепатита C принадлежит морфофункциональным нарушениям гепатоцитов, обусловленным активацией перекисного окисления липидов и каскадом метаболических нарушений. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом выявлены повышенные уровни меди, цитохрома P450 и церулоплазмينا в крови по сравнению с группой контроля. Повышение сывороточного уровня меди у пациентов с ХВГ C с умеренно-максимальной степенью активности печеночного воспалительного процесса и его корреляция с*