

## Doporučený postup ČHS pro diagnostiku a léčbu genetické (hereditární) hemochromatózy

Zpracoval: Prof. MUDr. Jiří Horák  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha

### 1. Obecné poznámky

Genetická či hereditární hemochromatóza (dále GH) je autosomálně recesivní onemocnění, jehož podstatou je zvýšené a fyziologické regulaci se vymykající vstřebávání železa v tenkém střevě, které vede k ukládání přebytečného železa v orgánech a tkáních s jejich následným poškozením. U 80 - 85 % nemocných s klinicky diagnostikovanou GH lze nalézt mutaci 845G>A v tzv. HFE genu vedoucí k záměně cysteinu za tyrosin v 282. aminokyselině HFE proteinu (mutace Cys282Tyr). Tuto mutaci v heterozygotní podobě má 8 - 10% obyvatel západní, severní a střední Evropy a v podobě homozygotní činí její prevalence asi 1 : 300 - 400, takže se jedná o jednu z nejčastějších geneticky přenášených chorob vůbec. Kromě této majoritní mutace byly popsány i mutace další, jejichž význam pro vznik GH však není zcela jasný. Z nich je nejčastější mutace 187C>G vedoucí ke genotypu His63Asp (H63D), který je nacházen asi ve 40 % nemocných s GH, kteří nemají mutaci Cys282Tyr (C282Y). Ještě méně častá je mutace 193A>T, která má za následek genotyp S65C. Ten se nachází asi v 8% případech GH bez jiné prokazatelné mutace; onemocnění zde mívá mírnou podobu. 5 - 7 % nemocných s fenotypem GH jsou heterozygoty Cys282Tyr. Zajímavou skupinu představují složení heterozygoti pro mutaci Cys282Tyr a His63Asp, kteří tvoří asi 1 % populace. Z nich má 22 % normální koncentraci ferritinu, u 4 0% lze prokázat nadbytek železa bez klinických příznaků a 30 % splňuje klinická kritéria pro GH.

Naopak asi 5% nemocných s fenotypem GH nemá žádnou známou genetickou poruchu. Penetrance genu není vysoká, téměř u 50 % homozygotů C282Y nedochází k progresivní akumulaci železa a nesplňují tedy klinická kritéria hemochromatózy, přestože u nich lze prokázat zvýšenou saturaci transferrinu.

Organismus dospělého člověka obsahuje za fyziologických okolností 3 - 4 g železa. Průměrné denní ztráty, které jsou přesně vyrovnávány regulovaným vstřebáváním železa z gastrointestinálního traktu. U GH je regulace vstřebávání železa podle stavu jeho zásob narušena a železo se bez ohledu na zvýšení jeho obsahu v organismu trvale nadměrně vstřebává. Železo se zprvu ukládá v buňkách parenchymatózních orgánů, později také v retikuloendotelu. Akumulace železa v játrech vyvolává poruchu lysozomů, zvýšenou peroxidaci lipidů a aktivaci hvězdčovitých buněk s následnou tvorbou vaziva. Kupfferovy buňky zvýšeně produkují kyslíkové radikály a přispívají tak k nekróze hepatocytů. Železo se hromadí také v srdci, pankreatu, endokrinních žlázách a synovii. V kůži se zvýšeně ukládá melanin. Stupeň akumulace železa se u jednotlivých nemocných se stejným genotypem výrazně liší a celotělové zásoby železa u GH nevykazují definovatelnou závislost na věku. Prevalence cirhózy, diabetu, kardiopatie, kožních změn a únavy stoupá s rostoucí koncentrací železa v játrech.

15 - 20 % nemocných s klinicky jasnou hemochromatózou nemá homozygotní mutaci C282Y. V těchto případech se může jednat o heterozygoty či složené heterozygoty, o jinou genetickou odchylku s podobným fenotypem či o dosud nerozpoznané sekundární nahromadění železa (hemosiderózu). Její příčinou může být abusus alkoholu, nadměrný přívod železa a vitamínu C, hemolýza nebo opakované transfúze. U části nemocných s chronickou hepatitidou C dochází rovněž k akumulaci železa v játrech. Podobně dochází k akumulaci železa u nemocných s pozdní kožní porfyrií, přičemž pouze u části z nich lze prokázat GH. Také u nebiliární cirhózy je akumulace železa v játrech častá, aniž by to

znamenal GH.

## V prevalenci GH

existují významné geografické rozdíly. V Evropě a oblastech kolonizovaných Evropany převládá tzv. kavkazský typ s již uvedenou prevalencí okolo 0,005, který je geneticky přenášen HFE genem.

## Klinický obraz a laboratorní nález

V klinickém obraze hemochromatózy dominuje slabost a únava, jaterní léze, diabetes mellitus, pigmentace kůže, kardiomyopatie, artropatie a hypogonadismus (uvedeno sestupně podle četnosti příznaků). Časté jsou i bolesti břicha a úbytek hmotnosti. Intenzita potíží roste s věkem a zásobami železa; onemocnění se jen zřídka manifestuje před 40. rokem věku. Fyzikální nález může být u mladších nemocných zcela normální. Později se objevují různě vyjádřené známky jako hepatomegalie, kožní pigmentace, pavoučkovité névy, splenomegalie, artropatie, ascites, arytmie, kardiální insuficience, hypotrichóza, atrofie varlat, gynekomastie a ikterus. Typický laboratorní nález zahrnuje vysokou saturaci transferrinu (více než 60 % u mužů a 50 % u žen), vysokou koncentraci sérového ferritinu a zvýšený obsah železa v jaterní sušině (norma činí méně než 35 mmol/g suché hmotnosti). Z posledně jmenované hodnoty lze vypočítat tzv. index jaterního železa (obsah železa v jaterní sušině dělený věkem), který je úměrný celkovému obsahu železa v organismu. Pro GH jsou typické hodnoty vyšší než 1,9. Z objemu odebrané krve nutného k normalizaci celotělových zásob železa lze vypočítat množství tzv. mobilizovatelného železa, které u GH činí obvykle několik gramů. Mezi muži a ženami s GH existují dosti značné rozdíly v laboratorních nálezech i klinickém obraze. Ženy jsou do jisté míry chráněny před vysokou akumulací železa menstruační a těhotenstvím. GH či alespoň akumulace železa se typicky sdružuje s některými dalšími chorobami: diabetes mellitus, pozdní kožní porfyrie, chronická hepatitida C, alkoholická jaterní léze, nonalkoholická steatohepatitida (NASH) a hepatocelulární karcinom, jehož incidence je zde asi 200x vyšší než u kontrol.

## 2. Diagnóza

Diagnózu GH lze u plně rozvinuté choroby stanovit s vysokou pravděpodobností již z klinického nálezu. V presymptomatickém období jsme odkázáni na laboratorní vyšetření. Nejvhodnější screeningovou metodou je vyšetření saturace transferrinu. Podobný význam má stanovení volné vazebné kapacity séra pro železo (UIBC); hodnoty nižší než 28 mmol/l svědčí pro přetížení železem. Sérová koncentrace ferritinu je u pokročilých případů obvykle vyšší než 1000 ng/ml, někdy je však jen mírně zvýšena. Zatímco normální koncentrace ferritinu u jedince nad 40 let věku silně mluví proti diagnóze GH, obrácený vztah neplatí: ferritin jako protein akutní fáze může být nespecificky zvýšen u těžkých zánětů a malignit. Za velmi spolehlivé vyšetření se považuje stanovení koncentrace železa v jaterní sušině, zejména pak vyjádřené jako tzv. index jaterního železa. Vyšetření se však neprovádí u jaterní cirhózy jakékoliv etiologie, kde je často přítomna akumulace železa, aniž by se jednalo o GH. Množství mobilizovatelného železa obvykle přesahuje 5 gramů. GH má charakteristický histologický nález s akumulací železa v zóně 1 (periportálně) i v hepatocytech.

Dnes by měla být u každého nemocného s podezřením na GH stanovena přítomnost mutací C282Y a H63D genu HFE.

Jaterní biopsie je potřebná zejména u homozygotů se známkami jaterního poškození nebo s velmi vysokým ferritinem (nad 1000 ng/ml), u nemocných starších 40 let a v přítomnosti dalších rizikových faktorů pro jaterní onemocnění. Řezy z jaterní biopsie je nutno obarvit pruskou modří na průkaz železa, ale přímé biochemické stanovení koncentrace železa ve vzorku je přesnější a mělo by se u podezření na GH standardně provádět.

### Diferenciální diagnóza GH:

je nutno odlišit stavy spojené se zvýšenou koncentrací ferritinu jako jsou záněty, tumory, poškození jater alkoholem a četné příčiny sekundární hemosiderózy.

### 3. Léčba

Základní léčbu GH představují krevní odběry. Léčbu je nutno zahájit co nejdříve, neboť jen tak lze předejít orgánovému poškození, příp. existující poškození zlepšit. Zpočátku se odebírá 500 ml krve 1 - 2x týdně. S 500 ml krve se z organismu odstraní asi 250 mg železa. Úvodní intenzivní léčba se ukončuje po dosažení deplece železa, což odpovídá sérové koncentraci ferritinu pod 50 ng/ml. Udržovací léčba se provádí v závislosti na koncentraci ferritinu; obvykle je dostatečná jedna flebotomie každé tři měsíce. Léčba desferrioxaminem se provádí jen zcela výjimečně tam, kde nemocný netoleruje krevní odběry (hemolytické anémie, dyserytroidní syndromy), neboť lék je málo účinný a velmi nákladný. Podobně výjimečnou by měla být léčba pomocí erytrocytaferézy, která má opodstatnění pouze u nemocných neschopných dostatečné syntézy plazmatických bílkovin odebíraných při flebotomii.

Dárcovství krve odebrané nemocným s GH je většinou odmítáno.

### 4. Prognóza

U neléčené GH jsou hlavní příčinou smrti dekompenzace jaterní cirhózy, hepatocelulární karcinom, diabetes mellitus a kardiomyopatie. Nemocné s rozvinutou jaterní cirhózou je nutné pravidelně vyšetřovat se zaměřením na vznik hepatocelulárního karcinomu (jaterní sonografie a stanovení alfa-fetoproteinu po 6 měsících). Při včasném zahájení léčby je prognóza nemocných výborná.

### 5. Screening GH

Nejllepší screeningovou metodou je stanovení saturace transferrinu, jeho nákladová efektivita ale není vysoká. U zjištěných homozygotů je kromě přímých pokrevních příbuzných vhodné vyšetřit také manžela(ku); tak lze dosáhnout snížení nákladů, neboť v případě, že partner není ani heterozygotním nosičem genové mutace, odpadá nutnost vyšetřování dětí. Vyšetření potomků stačí provést kolem 20. roku věku, klinicky významná akumulace železa dříve prakticky nehrozí. Populační genetický screening se zatím v žádné zemi neprosadil. Jeho zavedení dosud brání nejen problémy ekonomické představované poměrně vysokými náklady na provedení DNA analýzy, ale také problémy etické. Existují obavy z možné pracovní a jiné diskriminace identifikovaných jedinců a jistý problém představuje i zmíněná diskrepance mezi genotypem a jeho fenotypovou manifestací.