

MAGYAR CSALÁDORVOSOK

Továbbképző folyóirat
a család-, gyermek- és foglalkozás-egészségügyben dolgozó orvosok számára

LAPJA

Lipidcsökkentés
és stroke
prevenció

Antitrombotikus
stratégiák
a stroke
prevenciójában

Alvásfüggő
légzészavarok

Endarterectomia
és stent
implantáció

Posztstroke
demencia
és depresszió

Légkondicionálás –
áldás vagy átok

IRIX[®]

30 ÉVE
AZ ÉGÉS ELLEN
...TERMÉSZETESEN

Gyártó: Gyógynövénykutató Intézet Kft.
2011 Budakalász, Lupaszigeti út 4. OÉTI: 1349/2009
www.iris.hu

2010. június

HEREDITER HAEMOCHROMATOSIS – KORAI FELISMERÉS, VALÓDI MEGELŐZÉS

DR. KUN LEVENTE
Semmelweis Egyetem
Családorvosi Tanszék, Budapest

DR. DECASTELLO ALICE
Semmelweis Egyetem
Családorvosi Tanszék, Budapest

BORBÁS EDIT
Kútvölgyi Klinikai Tömb
Központi Laboratórium, Budapest

KÓKAI MÁRTA
Kútvölgyi Klinikai Tömb
Központi Laboratórium, Budapest

DR. PROHÁSZKA ZOLTÁN
Kútvölgyi Klinikai Tömb
Központi Laboratórium, Budapest

DR. TORZSA PÉTER
Semmelweis Egyetem
Családorvosi Tanszék, Budapest

DR. KALABAY LÁSZLÓ
Semmelweis Egyetem
Családorvosi Tanszék, Budapest

DR. VÁRKONYI JUDIT
Semmelweis Egyetem
III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Egy fiatal férfi esetét ismertetjük, akinek örökletes haemochromatosisát jelentéktelennek tűnő panaszai, illetve laboratóriumi szűrővizsgálati eredményeinek kismértékű eltérései alapján derítették fel. A szerzők röviden ismeretik a kórkép lényegét, diagnosztikai és terápiás lehetőségeit, hangsúlyozva a betegség időben történő felismerésének és kezelésének fontosságát.

ANAMNESZTIKUS ADATOK

A 34 éves, felsőfokú végzettségű, értelmiségi munkakörben dolgozó, házasságban élő, kétgyermekes férfi soha nem dohányzott, alkoholt sem fogyaszt, kávét is csak alkalmasszerűen. Hobbiszerűen, hetente kétszer sportol. Enyhén túlsúlyos (BMI: 26,97 kg/m²). Kórelőzményében érdemleges betegség, baleset, transzfúzió vagy műtét nem szerepel. Gyógyszert rendszeresen nem szed, gyógyszerallergiája nem ismert.

AZ ESET

A fiatal férfi 2008 januárjában elvégzett laboratóriumi szűrővizsgálata eredményeiben enyhén emelkedett szérumszén- (39 µmol/l) és GPT/ALAT- (63 U/l) értékeket találtak, a 'rutin' laborparaméterekben egyéb kóros eltérést nem észleltek. Panaszaként csupán enyhe fokú fáradékonyságot említett. Fizikális vizsgálattal a máj kismértékű (1 harántujjnyi) megnagyobbodásán kívül státuszában egyéb eltérés nem tapasztaltak.

A beteg kivizsgálása hasi ultrahang (UH) és egy kibővített laboratóriumi vizsgálat elvégzésével folytatódott. A hasi UH leletéből kiemelendő a máj zsíros elfajulására jellemző echodús, fényes, „világos máj” képe, a laboratóriumi eredmények közül pedig a jelentősen emelkedett ferritinszint (1070 µg/l), transferrin-szaturáció

(81%), enyhén csökkent transzferrinszint (1,9 g/l), normál süllyedés (We: 10 mm/h) és CRP-szint (8 mg/l).

A továbbiakban a területileg illetékes belgyógyászati ambulanciával együttműködve elvégzett vírusszelológiai és tumormarker-vizsgálatok negatív eredményt hoztak, így az infektív eredetű májgyulladás és a malignus májtumortól kizárásra került. A máj MR-vizsgálat leletéből kiemelendő a májparenchyma jelentős (280 mmol/g értéket meghaladónak kalkulált) vastúlterhelődése.

A páciens ezt követően egy progresszív betegrelátó intézmény hematológiai ambulanciájára került haemochromatosis iránydiagnózissal.

Az ott végzett molekuláris genetikai vizsgálat kimutatta, hogy a beteg mindkét HFE (HLA-H) génje (allélje) tartalmazza a Cys282Tyr (C282Y) pontmutációt, a beteg tehát homozigóta a vizsgált leggyakoribb mutációra nézve, tüneteinek hátterében öröklődő (primer) haemochromatosis áll. A génavizsgálat eredménye egyben igazolta azt is, hogy a beküldött iránydiagnózis helyes volt. A gondozásba vételt követően a betegnél vasszegény diétát indítottak. A diéta során szigorú alkoholabstinencia mellett a vasban gazdag élelmiszerek (vörös húsok, belsőségek, rák, tojás, olajos magvak, mák stb.) étrendből történő elhagyásával próbálták a vasbevitelt csökkenteni, aminek következtében a beteg kb. 8 kg-ot fogyott is (BMI: 24,7 kg/m²).

A beteg kezelése – a vasszegény diéta megtartása mellett – kezdetben kéthetente, később háromhetente történő vérlebcátásokkal folytatódott. Egy terápiás vérlebcátás során 400–500 ml vér került lecsapolásra 15 perc alatt. A beteg ezután javuló közérzetről számolt be, fáradékonyága csökkent, fizikai erőnléte javult, összesen két alkalommal volt szükség infúzióban történő volumen-visszapótlásra a phlebotomiát követően.

A rendszeres terápiás vérlebcátás hatására egy év elteltével a vasanyagcsere-paraméterek részben rendeződtek, részben jelentősen javultak (szérumvas: 28 $\mu\text{mol/l}$, transzferrin: 2,1 g/l, ferritin: 60 $\mu\text{g/l}$, transzferrin-szaturáció: 56%). Ezt követően a terápiás vérlebcátások gyakorisága csökkenthető volt és jelenleg csak 3 havonta kerül sor vénasectióra. Az ismételt elvégzett hasi UH-vizsgálat a máj steatosisának progresszióját nem mutatta. A beteg teljes életet él, vasszegény diétát tart, munkájában, családi életében betegsége nem korlátozza. A kórkép időben történt felismerése és kezelése által sikerülhet a másodlagosan kialakuló definitív szervkárosodások létrejöttének megelőzése, a páciens életkilátásainak javítása.

A HEREDITÆR HAEMOCHROMATOSIS

A HFE gén mutációi által okozott örökletes haemochromatosis (HH) a leggyakoribb autoszomális recesszív módon öröklődő megbetegedés, amely a kaukázusi populációban, Észak-Európában és az onnan származó lakosság körében minden kétszázadik fehér bőrű embert érint. A férfiak körében tízszer gyakoribb, mint nőknél, mivel őket a vasfelhalmozódástól védik a fiziológias vasvesztéssel járó állapotok: havi vérzés, terhesség, szülés, szoptatás. Az előrehaladott állapotú betegséget a vas korlátlan felszívódása és főleg parenchymás szervekben történő lerakódása által kialakuló szervkárosodások jellemzik (máj – cirrhosis, pancreas – diabetes; továbbá hypogonadismus, impotencia, cardiomyopathia, bőrpigmentáció, arthropathia). A HH leggyakoribb ún. klasszikus (felnőtt) formájában a súlyos klinikai tünetek általában csak 40 éves életkor után mutatkoznak, noha a genetikai hiba a betegekben születésük óta jelen van. A betegséget leggyakrabban a 6-os kromoszómán lévő HFE gén mutációja okozza, amelynek hatására a mutáns Hfe-géntermék hibás működése következtében a vékonybél mucosasejtjeinek vasfelvő képessége többszörösre emelkedik, függetlenül a szervezet vasszükségletétől. A HH-ban a génhiba azonban egyéb zavart is előidézik, nevezetesen a vörösvérsejt fiziológias lebomlásából

származó, normálisan abból újrashabosuló vas ebben a betegségben a RES makrofágjaiban (máj, lép) lerakódik ezzel is növelve a raktározott vas mennyiségét. Ugyan a vasszegény diétával, a rendszeres vérlebcátással és kelátkezeléssel a vasraktárak csökkenthetők, de a génhiba az eddigi kezeléssel nem eliminálható. Ezért van szükség a rendszeres ellenőrzésre, az érintett személyek gondozására. A leggyakoribb a 282-es pozícióban bekövetkező C282Y (cisztein helyett tirozin) mutáció (klasszikus forma). A ritkább H63D (hisztidin – aszparaginsav) mutáció még homozigótáság esetén sem okoz mindig vastúlterhelést, a compound heterozigótákban (C282Y/H63D) az anyagcserezavar legtöbbször kimutatható. A HH-ban a következmények (korai diagnózis és terápia nélkül) súlyosak: májcirrhosis és 30% esély a primer hepatocellularis carcinoma kialakulására, azonban a praecirrhoticus fázisban kezelt betegeknek az életkilátások nem térnek el a normálistól.

DIAGNÓZIS

A betegség kezdeti szakaszában a tünetek – fáradékonyág, ízületi fájdalom, csökkent libidó, hasi fájdalom, levertség – nem karakterisztikusak, könnyen elsikkadhatnak, a panaszok mögött rejlő igazi ok kiderítéséhez ezeknél a betegeknek szérumvas-, transzferrin-szaturáció, ferritinszint- és májfunkciós vizsgálat elvégzése szükséges. A klinikai gyanún túl a 45% feletti transzferrin-szaturáció kimutatásával valószínűsíthető legegyszerűbben a HH fennállása (emelkedett szérumvas- és -ferritinszint, kóros májfunkciós enzimértékek mellett). A szérum ferritinszintje jó korrelációban van a szervezet egészének vastartalmával, fontos azonban tudni, hogy gyulladásban (mint akut fázis fehérjének) szintje megemelkedik, ezért csak normális CRP-szint mellett és minimum egyhónapos alkohol-absztinenciát követően értékelhető mint haemochromatosis marker (az alkoholfogyasztás hatására a szérum vas- és ferritinszintje is emelkedik). A betegség identifikálásában meghatározó a HFE gén C282Y, H63D pontmutációinak kimutatása. A genetikai családvizsgálat homozigóta mutációval rendelkező beteg esetén indokolt testvérek és az egyenes ági leszármazottak körében.

TERÁPIA

A terápiás vérlebcátás a kezelés leghatásosabb és legelterjedtebb módja. Alkalmanként 400–500 ml vér lebcátásával 200–250 mg vasat lehet eltávolítani a beteg szervezetéből. A cél a normál tartományú

ferritinszint elérése és fenntartása. Ez a beavatkozás kezdetben hetente-kéthetente, később három-négyhetente történő ismétlésével válik elérhetővé. Ezt követően a szérumértékek rendszeres ellenőrzése mellett általában 3-4 havonta szükséges a vérlebcsofátás.

Azok a betegek, akiknél a terápiás vérlebcsofátás ellenjavallt (pl. súlyos anaemia), kelátképző kezelésben részesülhetnek. A kelátképző szerek közül a deferoxamin a legelterjedtebb infúzióban adható készítmény. Intravénásan vagy subcutan alkalmazható, az alkalmazási javaslat szerint infúziós pumpában 8–12 órán keresztül adagolva (heti több alkalommal), lehetőség szerint éjszaka, hogy a beteg munkájából, iskolából ne mulasszon (ez a költségek, a jelentős idő és felszerelésigénye miatt nem terjedt el). A deferoxamin-kezelés 40–50 mg/kg/nap adagban alkalmazva naponta 10–25 mg vas mobilizálására alkalmas. A gyógyszer körülményes alkalmazása miatt nagy várakozás előzte meg a hatásosságában a deferoxamint felülmúló szájon át szedhető készítmény – deferasirox – megjelenését (a gyógyszer nálunk törzskönyvezésre került örökletes haemoglobinopathiában, csontvelő átültetésre váró myelodysplasiás betegek számára).

Figyelembe véve, hogy az emberi fogyasztásra alkalmas élelmiszerek vastartalma különböző, a táplálkozás lehet még az a terület, ahol az érintettek tudatosan kedvező befolyást gyakorolhatnak a betegség progressziójára. A vasban gazdag ételek kerülése ajánlott, ezek (a teljesség igénye nélkül) a húsfélések közül: vörös húsok, belsőségek, rák, a növények közül: petrezselyem, mák, olajos magvak, szárazbab, lencse, spenót stb. A vasszegény diéta mellett kerülendő túlzott mennyiségű C-vitamin fogyasztása, valamint szigorú alkoholtalalom megtartása szükséges.

Az örökletes haemochromatosis korai felismerésével és időben elkezdett kezelésével elérhető, hogy megelőzzük a betegségből adódó szövödmények kialakulását, javítva a betegek életminőségét és életkilátásait.

UTÓSZÓ

A 2007-ben bejegyzett Magyarországi Hemokromatózisos Betegek Egyesülete (HBE) – amely része az európai betegszervezetnek (EFAPH) – évente kétszer, tavasszal és ősszel tartja összejöveteleit, melyeknek a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika ad otthont. Ezen alkalmakkor a betegek, a hozzátartozók, az érdeklődők nemcsak a betegségről, a diétáról, az új tudományos eredményekről és kezelési lehetőségekről hallhatnak, hanem tapasztalatokat is cserélhetnek egymással. A szervezettel kapcsolatos információk megtekinthetők a www.hemokromatozis.hu honlapon.

A Semmelweis Egyetem Csaláadorvosi Tanszék és a III. Sz. Belgyógyászati Klinika közös munkában a vastúlterhelődés népegészségügyi jelentőségét vizsgálja, mely kutatásnak része a haemochromatosishoz vezető génmutációval élők kiszűrése, gondozásba vétele, családvizsgálatuk elvégzése. A haemochromatosis gyanújával beutalt betegeket készséggel fogadják a klinika hematológiai ambulanciáján.

IRODALOM:

- Várkonyi J: Vastúlterhelődés tegnap, ma, holnap. Hematol. Transzfúziol. 39: 71-72, 2006
 Abonyi M, Lakatos P: A haemochromatosis kezelése. Orv. Hetil. 146: 137-139, 2005
 Tulassay Zs (szerk): A belgyógyászat alapjai. 2007
 Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition, 2008