

Hemokromatózis Update

HBE 2022 nov 12

VÁRKONYI JUDIT DR., PhD

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest



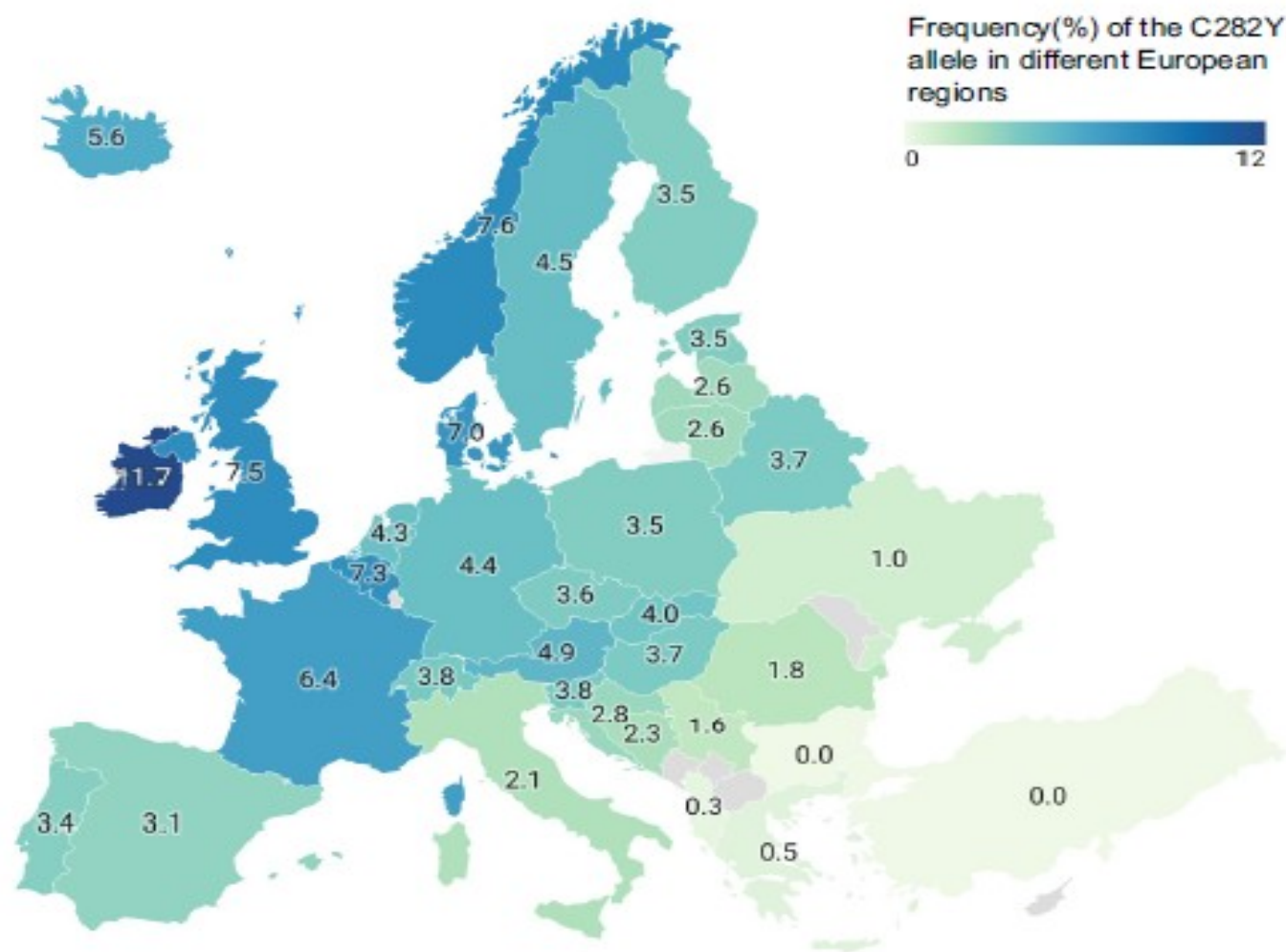
A cikk online változata megtalálható
a www.metabolizmusonline.hu weboldalon

A HAEMOCHROMATOSIS

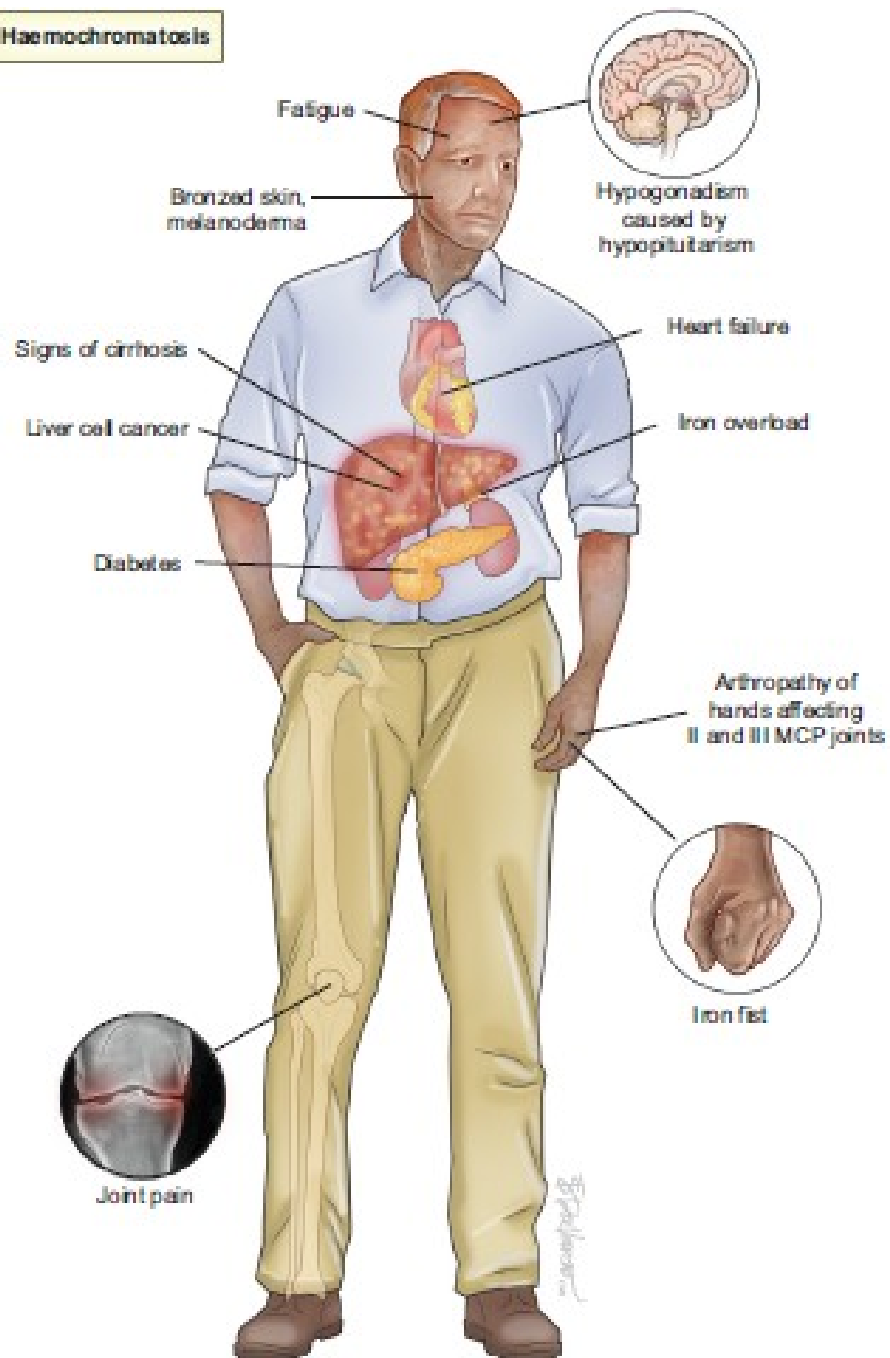
24. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*.
<https://doi.org/10.1182/blood.2021011338>

Received 29 March 2022; accepted 29 March 2022; avail

* Clinical Practice Guideline Panel: Chair: Heinz Zoller,



Haemochromatosis

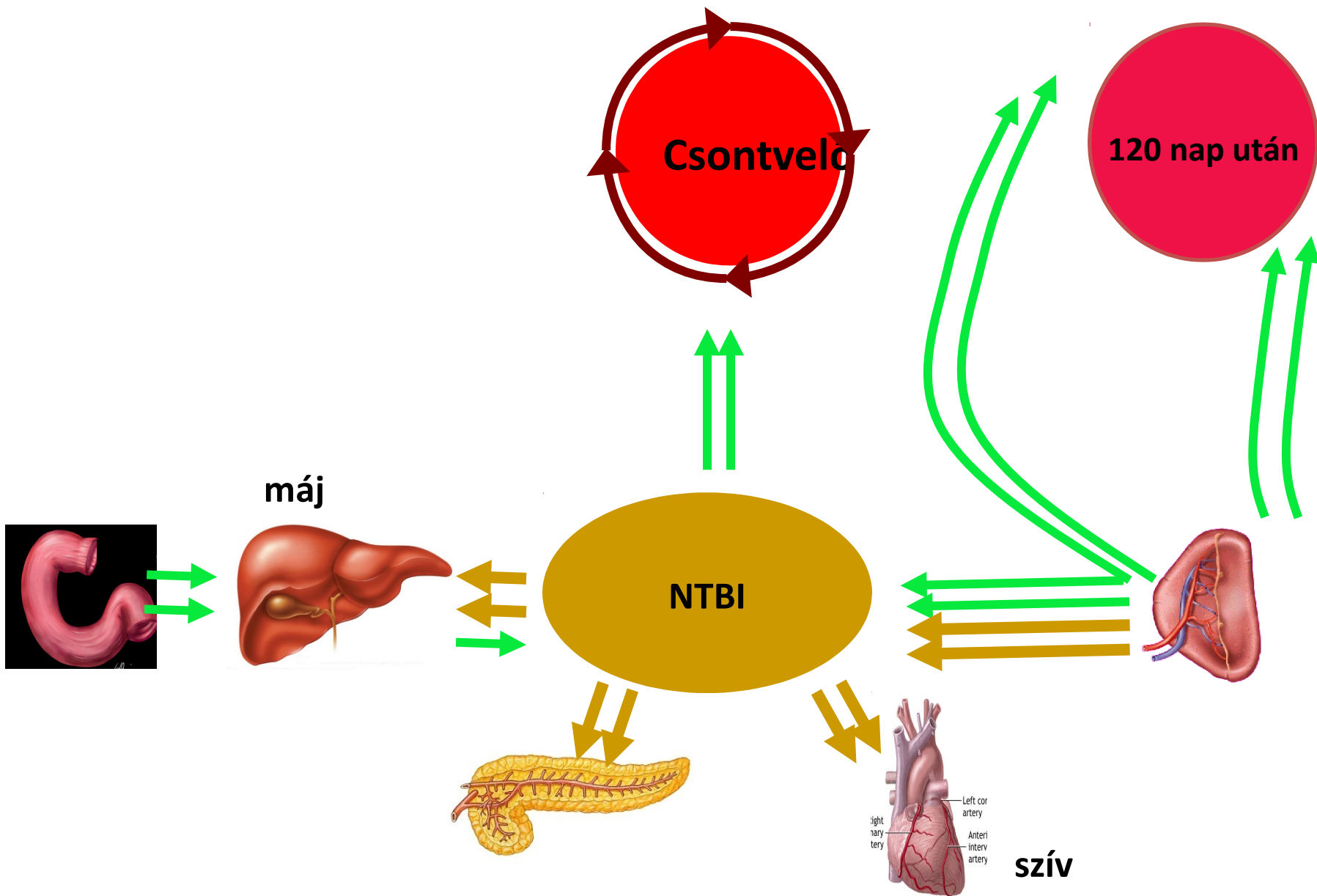


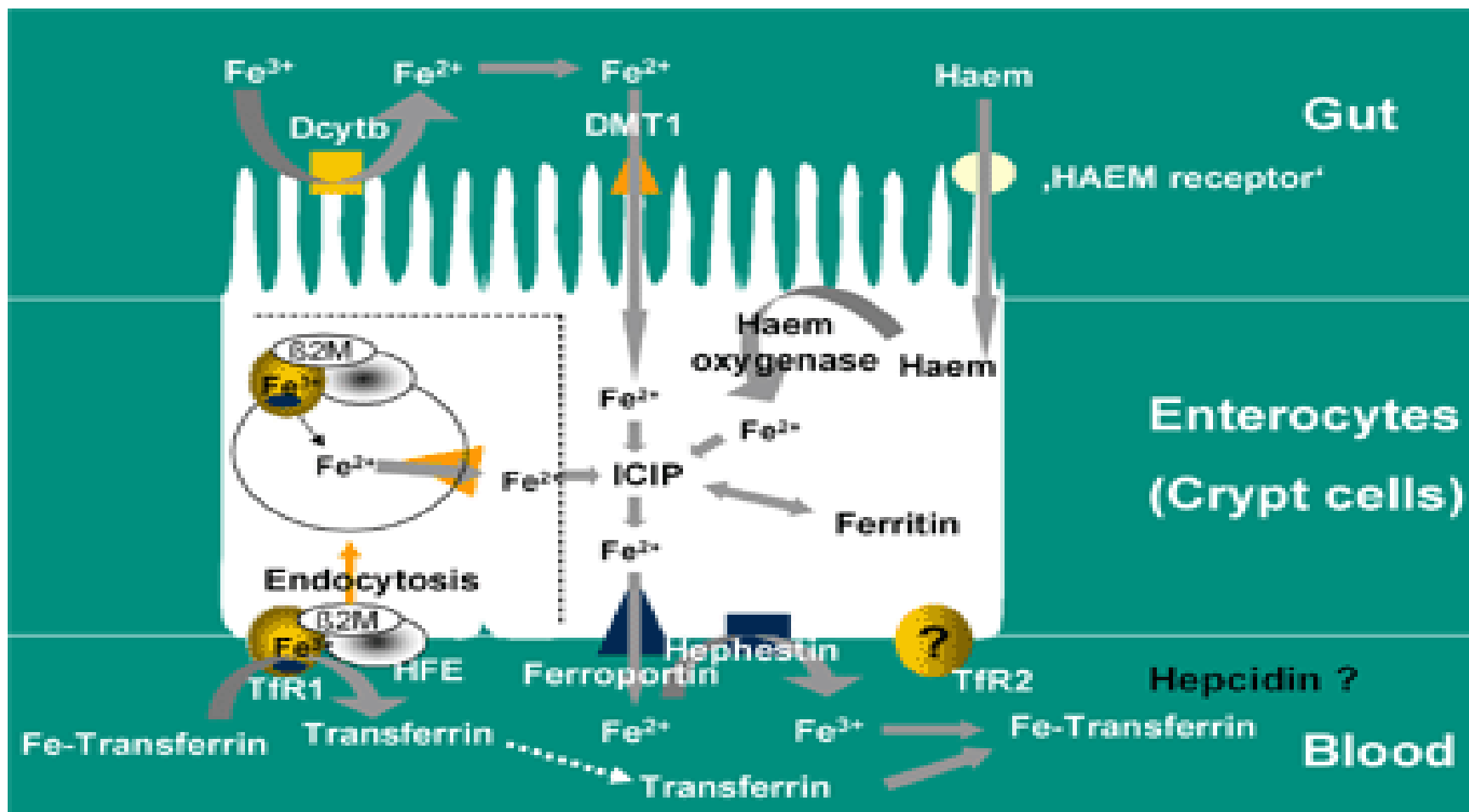
2. TÁBLÁZAT: KORAI ÉS KÉSŐI TÜNETEK HAEMOCHROMATOSISBAN

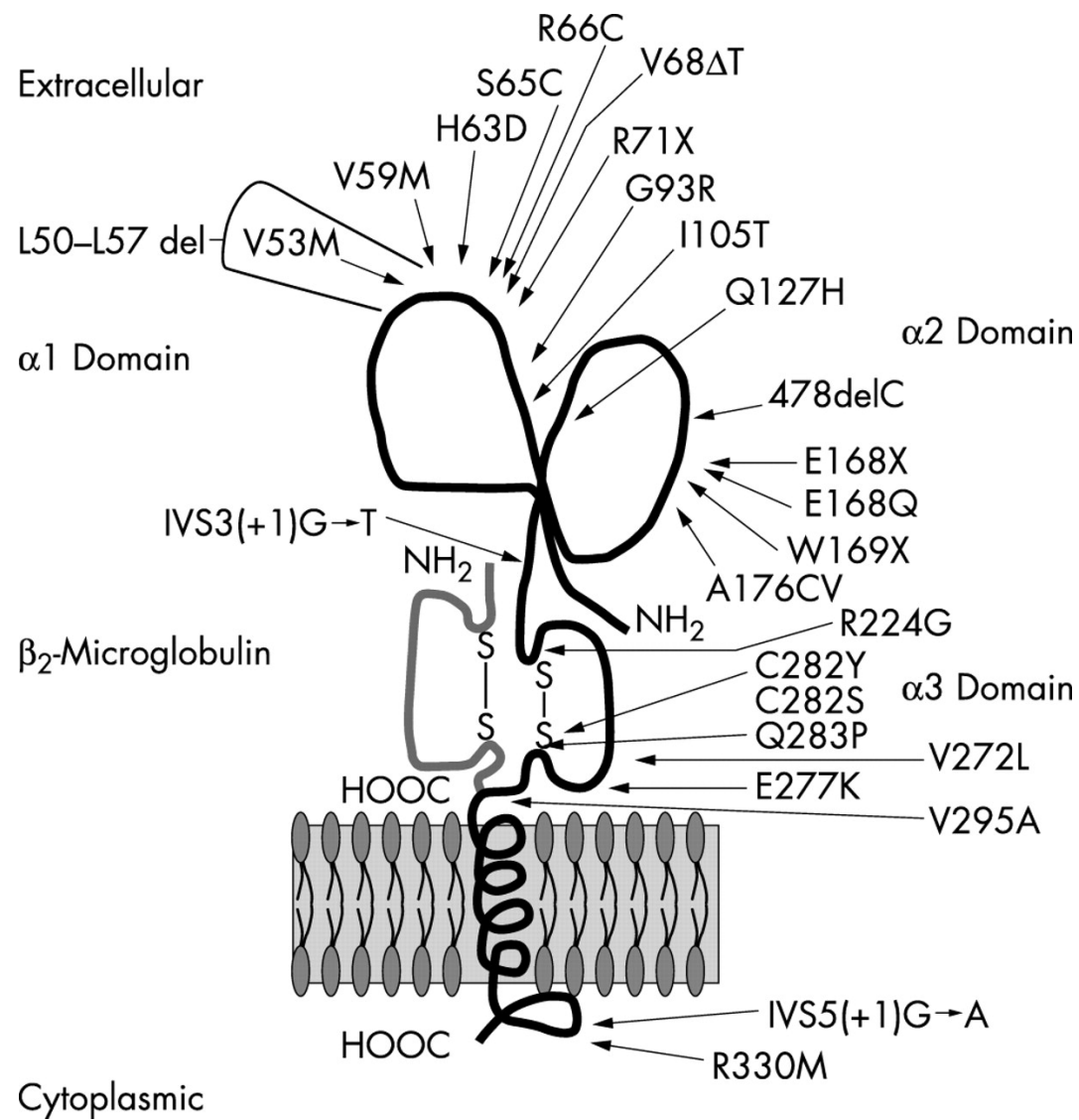
KORAI TÜNETEK	KÉSŐI TÜNETEK
GYENGESÉG	SZÜRKÉSBRONZ BŐRSZÍN
DEPRESSZIÓ	MÁJSUGOR
ÍZÜLETI FÁJDALOM	MÁJRÁK
IMPOTENCIA	CUKORBETEGSÉG
AMENORRHOEA	SZÍVELÉGTELENSÉG
KRÓNIKUS HASI FÁJDALOM	HYPOPITUITARISMUS
	SÚLYOS ÍZÜLETI BÁNTALOM
	GYAKORI INFEKCIÓK

SZŰRÉS

TRANSFERRIN SATURÁCIÓ >45%







1. TÁBLÁZAT: AZ ÖRÖKLETES HAEMOCHROMATOSIS FŐ FORMÁI

	KROMO-SZÓMA	GÉN	ÖRÖKLÉS	MEG-JELENÉS	VASTÁROLÁS A MÁJBAN
I. KLASSZIKUS	6	HFE C282Y; H63D	AR	50 év	MÁJSEJTBEN
IIA JUVENILIS	1q	HJV	AR	10–30 év	MÁJSEJTBEN
IIB JUVENILIS	19	HAMP	AR		
III. TfR2	7q	TfR2	AR	<30 év	MÁJSEJTBEN
IV. FERROPORTIN*	2q	SLC40A1	AD	<30 év	KUPFFER-SEJTBEN

Rövidítések

AR=autoszomális recesszív; **AD**=autoszomális domináns

* A legújabb, 2021-es klasszifikációból kikerült eltérő öröklésmenet, phlebotomia miatti anemizálódási hajlam és eltérő szervi érintettségi profil miatt

A betegség megjelenésének változatosságára magyarázat

- NGS bevezetése több, a vasanyagcserét érintő génhiba együttes jelenlétét derítette ki
- HH heterozygota vagy HFE wt megmagyarázhatatlan IO hátterében más, ritka mutációk állhatnak.

3. TÁBLÁZAT: A HAEMOCHROMATOSIS ÚJ KLASSZIFIKÁCIÓJÁRA TETT JAVASLAT (24)

HFE-KAPCSOLT	CYS282TYR HOMOZIGÓTA COMPOUND HETEROZIGÓTA: C282Y/8H63D
NEM HFE-KAPCSOLT*	HJV-, HAMP-TfR2-SLC40A1-GÉN MUTÁCIÓ
DIGENIC*	KÉT KÜLÖNBÖZŐ: HFE-KAPCSOLT VAGY NEM HFE-KAPCSOLT GÉN MUTÁCIÓ DUPLA HETEROZIGÓTA VAGY DUPLA HOMOZIGÓTA VARIÁCIÓI

* A nem HFE-kapcsolt génmutációk az új generációs szekvenálás módszerével vizsgálhatók erre specializálódott laboratóriumban

24. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood.
<https://doi.org/10.1182/blood.2021011338>

Szükséges-e H63D-re tesztelni?

Javaslat: igen

Mert: a compound formában a HH
betegség oka

Jelentősége: gyakori a populációban, de
önmagában nem okoz súlyos
vasterhelődést

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis[☆]

Received 29 March 2022; accepted 29 March 2022; avail

[☆] Clinical Practice Guideline Panel: Chair: Heinz Zoller,

Take home messages

- 1/ a tf sat diagnosztikus
- 2/ a phlebotomiával megelőzhetők a szövődmények
- 3/ a fenntartó kezelés célértéke a 100 ug/l alatti ferritin
- 4/ HH minden formájában az alacsony hepcidin szint vezet a vasterhelődéshez (a jövőbeni kezelés lehetséges módja!)
- 5/ a penetrancia (nemtől, életmódtól +/- additionalis genetikai tényezőktől függ) alacsony: 28% (ffi) 1,2% (nő) esetében
- 6/ differential diagnosztikai jelentősége: alkoholizmus, metabolikus syndroma: NAFLD, dyserythropoietikus anemiák
- 7/ kit indokolt genetikailag tesztelni: 1/ magas a tf sat és a ferritin 2/ MRI-vel vagy biopsiával kimutatott magas vastartalom a májban 3/ 1st degree relativ

Nem ismert okú hyperferritinaemia esetén

MRI-vel javasolt a máj vastartalmának meghatározása
Szív MRI vizsgálat indokolt hemochromatosis minden ritka formájában, különösen akkor, ha szív működés zavara állapítható meg.

Mikor történjen májbiopsia?

Un transient elastography (fibroscan) alkalmazható minden HH beteg esetében a máj fibrosis megítélésére

A cikk szerint biopsia javasolt, ha a serum ferritin 1000 ug/l feletti, vagy a májenzimek emelkedettek (nekem nem gyakorlatom).

A májbiopsia klinikailag egyértelmű cirrhosis esetén CI

Májbiopsia nem indokolt a vasterhelődés megítélésére

1000 ug/l ferritin szint alatt, normal májenzim értékek mellett, normál máj méret esetén súlyos májcirrhosis valószínűsége csekély

Milyen extrahepatikus manifesztációt szükséges keresni?

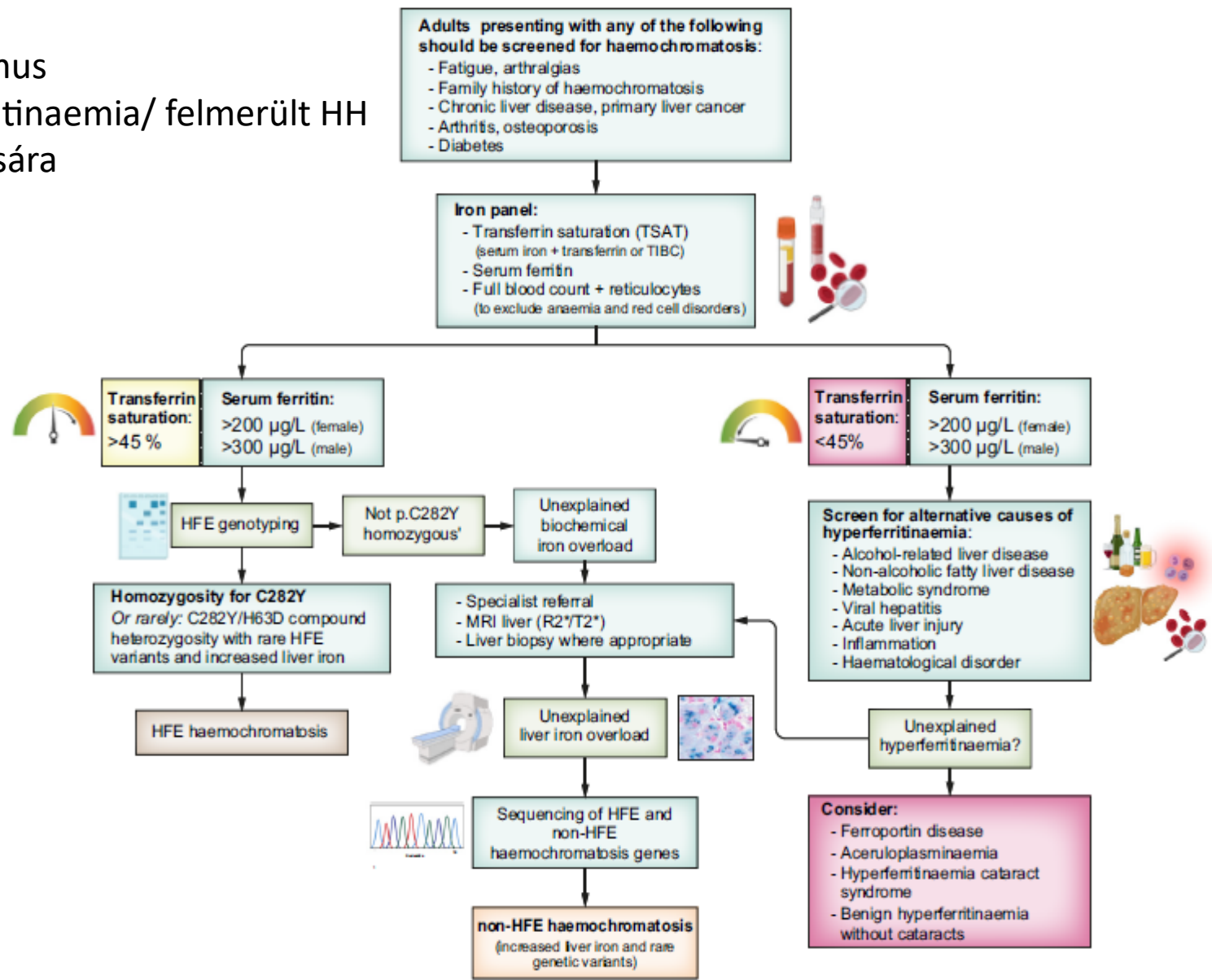
HH esetén a következő extrahepatikus érintettségek tekintetében szükséges a betegek állapotát felmérni:

Csont/izület: ízületi fájdalom, arthritis, osteoporosis, pathológiás csonttörés (HBE-BIK Weidl Márton tel: 70/678-5669) (50 HH telefonszám)

Endocrin: diabetes és a reproductiv/sexual dysfunkcióra vonatkozóan: erectió képesség, libidó vesztés, amenorrhoea

Keringési rendszer: arrhythmia, kardiális dysfunkció /EKG+/- ECHO/ Súlyos esetben szív MRI a vasterhelődés megítélésére-szsz. a kezelés haladéktalan megkezdésére: JVH minden esetben

Algorythmus hyperferritinaemia/ felmerült HH kivizsgálására



Saját HH regiszter adatai szerint

124 esetben derült ki heterozygota állapot (nem HH beteg!)

Beutalás indoka:

121 esetben

1/ magas vas (de C-vagy multivitamint szedett)

2/ magas ferritin, de a CRP is magas vagy alkoholizált

3/ kóros májenzimek (de ethyl abusus vagy obesitas, NASH)

3 esetben: családban HH, ezért családvizsgálatra jött

Konklúzió:

Anamnesis felvétel elegendő lenne családorvosi szinten: 1-3 esetben)

Családvizsgálat az édes testvérek esetében indokolt.

Melyik beteget kell májrák irányában (HCC) szűrni és milyen gyakran?

A májcirrhotisos HH beteget 6-havonta kell szűrni HCC-re függetlenül az addig elért vasszinttől.

A HCC szűrés hasi ultrahanggal történhet gyakorlott vizsgáló esetén, egyébként MRI-vel vagy CT-vel +/- AFP serum teszttel

HCC rizikója nagyobb alkoholistáknál, diabeteseseknél, vírus hepatitisen átesett HH beteg esetében

Mikor indokolt ritka HH formák vizsgálata?

Fiatal egyének esetén, akik magas vas paraméterekkel rendelkeznek és klinikailag májbetegség, amenorrhoea, hypogonadismus vagy kardiomiopátia jelen van

Olyan betegek esetében, akik nem ismert okú vasterhelődésben szenvednek

Ritka HH betegségben szenvedők egyenes ági rokonainál, főként a testvérek esetében

Graviditás

Családot tervező HH nőbetegnél vashiány megelőzése érdekében a phlebotómia elhagyható/ritkítható

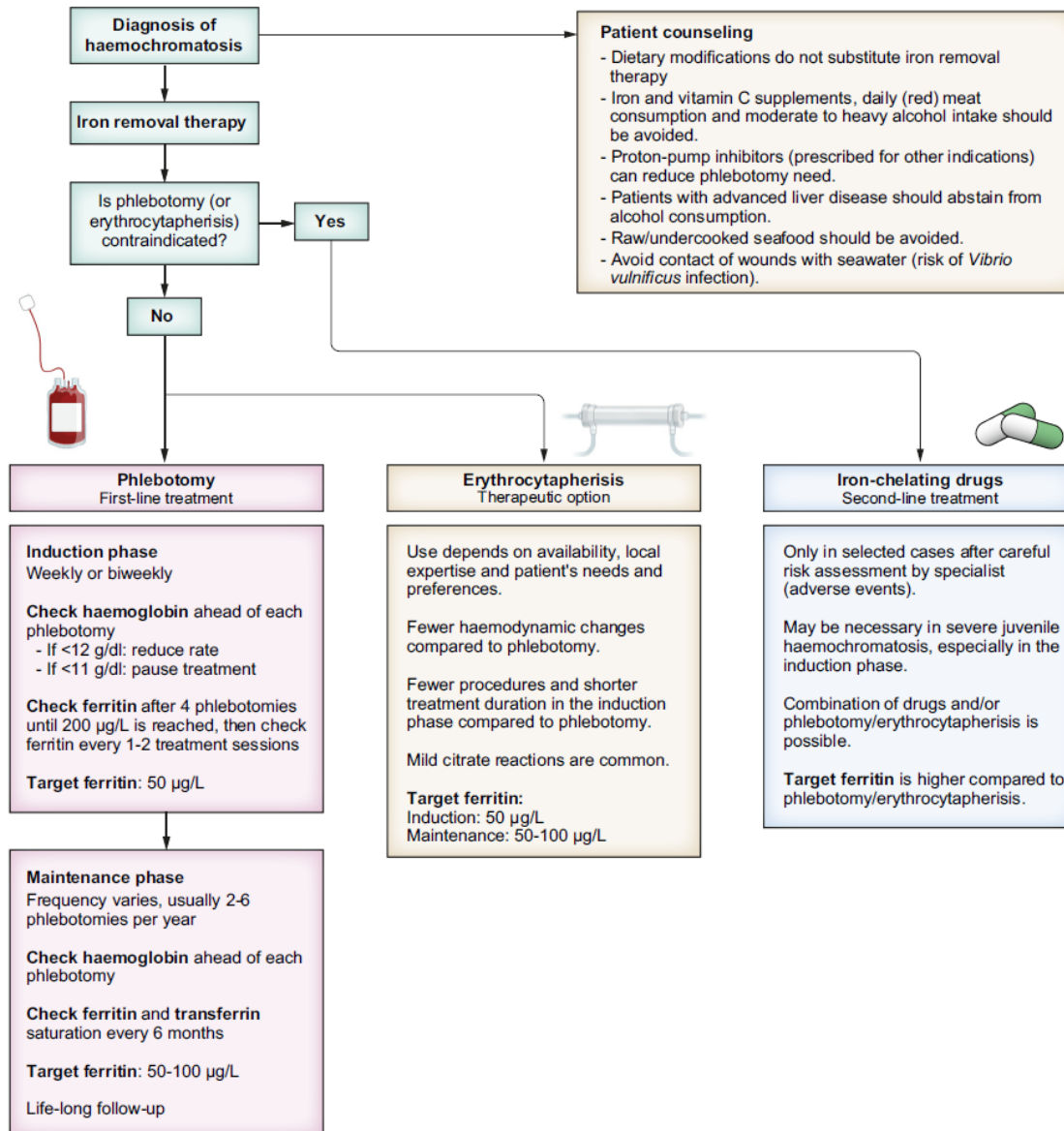
A már gravid HH esetén , kisfokú vasterhelt állapotban, súlyos máj érintettség hiányában a phlebotomiák halaszthatók a terhesség utánra

Tehát a terhesség előtti és alatti időszakban a phlebotomia indikációjában a máj állapota és az extrahepatikus manifesztációk a döntő tényezők.

Mi az elsődleges kezelés hemokromatózisban?

- A vasterhelődést mutató HH beteg vas depletáló kezelése indokolt
- Az elsődleges kezelési forma a terápiás vérlebocsátás
- Az erythrocytapheresis a terápiás vérlebocsátás alternatívája és költséghatékony az indukciós fázisban, mert kevesebb beavatkozást tesz szükségessé. Mindenképpen preferálható, amennyiben elérhető

A HH kezelésének algoritmus



Elért eredmények

- [www. Hemokromatozis.hu](http://www.Hemokromatozis.hu) (2003 óta)
- M5 ismeretterjesztő video (2017)
- HH érintettek önkéntes véradók lehetnek(2018)
- MDS-ben kizárólagosan a MPN,MM-hez képest a HH frequencia magasabb és az érintettekben a vasterhelődés (1000 ug/l ferritin) előbb jelentkezik (Acta Haemat 2003, Ann Hemat2006)
- Non-JAK2polycythemia H63D/compound (új)

Nemrég felismert jelenségek

- **1/ferritinophagy**, is a process in which iron-laden ferritin is delivered to the lysosome for degradation along with labile iron released, occupies a critical place in systemic iron homeostasis. NCOA4, identified as the selective autophagy receptor, is vital in mediating ferritinophagy. **Ferritinophagy is implicated in maintaining efficient erythropoiesis** (Tang M et al. Ferritinophagy/ferroptosis: iron-related newcomers in human diseases. Cellular Physiology 2018)
- Recently, NCOA4-mediated ferritinophagy is increasingly recognized as a crucial mechanism in modulating **ferroptosis**

Ferroptosis is becoming a **promising target for treating** numerous diseases

- **2/ Ferroptosis:** 2012-ben írták le neurodegeneratív betegségekben és daganatos sejtekben._
- Lényege: vas-függő lipid peroxidáció, caspase független sejthalált eredményezve- **stimulálása tumoros betegség esetén előnyös** (Seminars in Cancer Biology, 2020)
- **Alzheimer kórban** ismert a fokozott agyi vastartalom, mely a lipid peroxidációhoz, végül ferroptosisishoz vezet. **Az anti-ferroptosis chelátor: Deferiprone jó hatásúnak bizonyult** (Cell, 171,273-285,2017).

Miért bírják olyan jól a HH betegek a vérlebocsátást?

- sok vas-sok vörösvérsejt? –nem ilyen egyszerű.
- Vannak olyan esetek, akiket nem is a vasterhelődés, hanem a magas RBC/Ht miatt csapolunk. Mi lehet azt ok? Clara Chamashella szerint: TfR2 (EPO partner receptor, melynek mutációja polycythemiát eredményez)
- Saját tanulmány a DOTE-val: eddig 25 HH polycythemiás betegben nézett **TfR2 mutáció** nem volt kimutatható. Viszont gyakori a H63D...

Table 1: Iron and red cell parameters of *JAK2* wt. patients with erythrocytosis having or having not *HFE* gene mutation.

	EPO mU/ml	RBC Tera/l	Hgb g/l	Se Fe umol/l	Tf sat (%)	Ferritin ug/l
HFE wt. (n=7)	5.6	5.7	181	23.5	37	293
HFE mutant (n=15)	11.9	6.0	187	17.8	30	242
Normal	2.6-18.5	F/M max 5.1/5.9	F/M max 153/175	F/M max 28/32.2	16-45	F/M max 250/300

Mean values are shown. The upper normal values are given for Females and Males.

Table 2: *HFE* gene mutation results of the 15 patients with *JAK2* wt. Erythrocytosis.

	C282Y 1/0	H63D 0/1	H63D 0/2	C282Y/H63D 01/01
HFE mutant (n:15)	2	8	1	4

Abbreviations: 1/0 or 0/1 are heterozygous, 0/2 are homozygous, 01/01: compound heterozygous

Table 3: Iron and red cell parameters of a Hemochromatosis patient population.

	RBC Terra/l	Hgb g/l	SeFe umol/l	Tfsat (%)	Ferritin ug/l
Compound (n=11)	5.1 (4.5-6.07)	164 (140-188)	25.8 (15.1-39.3)	43 (23-69)	418 (31-1678)
H63D (n=8)	5.5 (4.8-6.76)	167 (158-183)	29.9 (20.5-41.6)	40 (30-48)	336 (114-547)
C282Y (n=16)	4.81 (4.3-5.75)	154 (140-168)	38.1 (27.5-53.9)	75 (42-103)	1259 (450-2580)

FFI (1975)

- 2020-ban Városmajorba kerül szívelégtelenség miatt. Szív MRI: T2*. IDDM. Th: ICD,PM
- Ferritin 7578 ug/l (2020. okt). C282Y homozygota
- Szívelégtelenségben vérlebocsátás CI, egyedül a deferasirox segíthet.
- Gondozás során vesefunkció szerinti dozirozás
- Ferritin 1816 ug/l (2021.május), májfunkció rendeződött, cardialisan jól van
- Ferritin 650 ug/l (2022. május) ez alá a szert mh miatt: szem, hallás károsodás nem megyünk
- *Testvére is C282Y homozygota, de egészséges (no ethyl, nem dohányzik)*

Fontos a genetikai háttér, de az életmód is!

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET