

# Genetická hemochromatóza, jedna příčina, více nemocí

MUDr. Bedřich Staňka<sup>1</sup>, MUDr. Mgr. Jaroslav Maceček, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Petr Konvička<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterologické oddělení Nemocnice Prostějov, Středomoravská Nemocniční a. s., člen skupiny AGEL

<sup>2</sup>Interní oddělení Nemocnice Přerov, Středomoravská Nemocniční a. s., člen skupiny AGEL

Kasuistika popisuje případ hospitalizovaného pacienta se zdánlivě jednoznačnou diagnózou diabetu mellitu. Na základě provedených vyšetření však bylo zjištěno větší množství různých nespecifických příznaků, které postupně dotvářely diagnózu, na kterou je obecně málo pomýšleno, tedy genetickou hemochromatózu, což ukazuje na nutnost komplexní diferenciální diagnostiky. Pacient byl úspěšně léčen opakovanými venepunkcemi.

**Klíčová slova:** genetická hemochromatóza, metabolismus železa, HFE gen.

## Genetic hemochromatosis, one cause, more illnesses

The case study describes a hospitalized patient with seemingly unequivocal diagnosis of diabetes mellitus. Based on the examination, however, an increased amount of various non-specific symptoms, which in turn was completed with a diagnosis, which is generally little thought, therefore genetic hemochromatosis and this case indicates the necessity of complex differential diagnosis. The patient was successfully treated by repeated venipuncture.

**Key words:** genetic hemochromatosis, iron metabolism, HFE gene.

## Popis případu

55letý pacient normostenik byl přijat na interní oddělení na doporučení spádové internistky k došetření a nastavení terapie náhodně zjištěného diabetu při předoperačním vyšetření, v plánu byla artroskopie pravého kolena pro kloubní potíže. Pacient chronicky léčen pouze pro arteriální hypertenzi, jinak negativní předchorobí, v rodinné anamnéze bez pozoruhodností, pacient je fumátor, denně pije 1–2 piva, tvrdý alkohol neguje.

Při našem vstupním vyšetření zjištěna hodnota glykemie 14,4 mmol/l, moč bez přítomnosti ketolátek, C-peptid 1,32 nmol/l, vedlejší nález asymptomatické hepatopatie s lehkou koagulopatií, laboratorní hodnoty viz tabulka 1, dále přítomna v krevním obraze jen lehká makrocytóza bez anémie (vedlejší laboratorní nález by se dal jistě vysvětlit abúzem alkoholu). Při fyzikálním

**Tab. 1.** Souhrn laboratorních hodnot před léčbou a po léčbě

	Hodnoty před venepunkcemi	Hodnoty po venepunkcích
ALT (μkat/l)	5,22	1,13
AST (μkat/l)	3,61	1,07
ALP (μkat/l)	1,26	1,21
GGT (μkat/l)	7,26	3,13
Bilirubin (μmol/l)	33,8	22,9
Albumin (g/l)	41	44
INR	1,22	1,01
Ferritin (μg/l)	> 1 500	53,9
Sérové železo (μmol/l)	45,2	31,1
Saturace transferinu	0,57	0,33

vyšetření zjištěna jen lehce zvětšená játra a nijak zvlášť nápadná mírná hyperpigmentace kůže.

Na interním oddělení zahájena kompenzace diabetu inzulinoterapií, v mezidobí zahájeno došetřování hepatopatie. Doplněna USG břicha, kde známky steatózy jater, jinak normální nález na parenchymových orgánech dutiny břišní, doplněny základní stavební prvky erytropoé-

zy, kde zjištěny normální hladiny vitamínu B12 a folátu, ale vysoké hodnoty feritinu, saturace transferinu a sérové hladiny železa, nízká hladina CDT vylučuje nadměrný abúzus alkoholu, odebrány sérologie na virové hepatitidy, které u hepatitidy A–D negativní, protilátky stran virové hepatitidy E pozitivní, definitivně vyloučeno metodou PCR. Taktéž vyloučeny autoimunitní

hepatitidy, dále normální hladina ceruloplasminu. Na základě uvedeného klinického nálezu a výsledků provedených vyšetření vyjádřeno podezření na genetickou hemochromatózu, která i podpořena echokardiografickým nálezem hyperechogenních stěn mezisíňového a mezikomorového septa. Provedeno genetické vyšetření. Po dosažení kompenzace diabetu pacient propuštěn do ambulantní péče, předán do péče diabetologické a gastroenterologické poradny k další dispenzarizaci a zhodnocení výsledků genetického vyšetření. Prokázána homozygotní mutace HFE H63D, která potvrdila diagnózu genetické hemochromatózy. Nacílená biopsie jater vzhledem k velmi suspektní klinice a přání pacienta neprovedena. Pacient léčen opakovanými venepunkcemi s následnou úpravou hodnot jaterních testů, lepší kompenzací diabetu a ústupem únavy.

## Diskuse

Genetická hemochromatóza (GH) je autosomálně recesivní onemocnění, jehož podstatou je zvýšené vstřebávání železa v tenkém střevě. Zvýšeným ukládáním železa v orgánech a tkáních dochází k jejich následnému poškození. Jedná se o jednu z nejčastěji přenášených genetických chorob, nicméně její klinický projev však tak častý není. Nemoc popsal již v r. 1871 Troisier a název pochází od Recklinghausena z roku 1899 s typickým trias – jaterní cirhóza, diabetes mellitus a kožní pigmentace. Právě ta pigmentace, tradičně v učebnicích vnitřního lékařství uváděná a někdy zdůrazňovaná svádí mnoho lékařů při jejím chybění na genetickou hemochromatózu nemyslet. I když klinický obraz hemochromatózy je již dávno znám, genetická podstata byla objevena a popsána Federem a spol. až v roce 1996 (1). Podkladem onemocnění je nejčastěji mutace HFE genu (High Iron Fe), která je zodpovědná za vznik defektního HFE proteinu (protein uplatňující se v regulaci vstřebávání železa). Mutace v HFE genu tvoří 80 % nemocných s fenotypem hemochromatózy. Onemocnění, jehož podkladem je právě mutace HFE genu, nazýváme GH 1. typu. Dle jiných mutovaných genů pak rozlišujeme ještě další tři typy GH, tato onemocnění jsou však velmi vzácná, proto je zmíníme jen okrajově níže v rámci diferenciální diagnostiky. U GH 1. typu bylo publikováno mnoho mutací i polymorfismů HFE genu,

z nich nejvýznamnější jsou bodové mutace C282Y, H63D a S65C. Ani průkaz patologického genotypu však nutně neznamená, že postižený onemocní GH. Onemocnění se typicky projevuje v homozygotním stavu a u složených heterozygotů (C282Y/H63D, C282Y/S65C), ale část heterozygotů vykazuje zvýšenou akumulaci železa nebo dokonce fenotypické známky GH. Většina nemocných má v HFE genu mutaci C282Y vedoucí k záměně cysteinu za tyrozin v 282. aminokyselině HFE proteinu, homozygotní stav C282Y lze detekovat až u 80 % pacientů s GH. Další častou mutací je H63D (záměna histidinu za kyselinu asparagovou v 63. aminokyselině HFE proteinu), v heterozygotní podobě je nalézána asi u 25 % evropské populace, v homozygotní podobě (naš případ) je však nalézána jen u menšiny pacientů. Ještě méně častá je pak mutace S65C (záměna serinu za cystein v 65. aminokyselině HFE proteinu), která ve spojení s mutací C282Y mívá mírnou podobu onemocnění. Zajímavou skupinou jsou pak složení heterozygoti pro mutaci C282Y a H63D, kteří tvoří jen asi 1 % populace, z nich má pak část normální koncentraci feritinu, část má nadbytek železa bez klinických příznaků a část splňuje klinická kritéria pro GH (2).

Onemocnění je dlouho asymptomatické a projevuje se většinou až po 40. roce věku příznaky poškozených orgánů dlouhodobým ukládáním železa (jaterní léze až s cirhotickou přestavbou, diabetes mellitus, pigmentace kůže, kardiomyopatie, artropatie, hypogonadotropický hypogonadismus), dominuje však slabost a únava, dále bývají často přítomny i bolesti břicha a úbytek hmotnosti (3).

Diagnózu můžeme stanovit na základě zvýšené saturace transferinu železem (typicky vyšší než 60 % u mužů a 50 % u žen), zvýšené koncentraci sérového feritinu a stanovení tří nejčastějších mutací HFE genu (C282Y, H63D, S65C). Za spolehlivé se pak považuje stanovení koncentrace železa v jaterní sušině vyjádřené jako index jaterního železa (obsah železa v jaterní sušině dělený věkem, pro GH hodnota větší než 1,9), který je úměrný celkovému obsahu železa v organismu. Stanovení koncentrace železa v jaterní sušině se neprovádí u jaterní cirhózy jakékoli etiologie pro přítomnost vyššího obsahu železa v sušině (4).

Vhodné je pak i vyšetření příbuzných nově diagnostikovaných pacientů. Vyšetření potom-

ků stačí provést kolem 20. roku života, protože klinicky významná akumulace železa prakticky dříve nehrozí. Nejvhodnější screeningovou metodou je stanovení saturace transferinu (5).

Léčba spočívá v opakovaných venepunkcích 500 ml krve s požadovaným poklesem y koncentrace feritinu na hodnoty kolem 50 ng/ml. V ojedinělých případech (např. u anemických pacientů) používáme perorální či parenterální cheláty (desferioxamin).

U včas diagnostikovaných a léčených je prognóza výborná, u pokročilého orgánového poškození však musíme počítat se špatnou prognózou. Neléčení nemocní s GH umírají nejčastěji na dekompenzaci jaterní cirhózy, hepatocelulární karcinom (HCC), diabetes mellitus a kardiomyopatii. Nemocné s jaterní cirhózou je nutno pravidelně dispenzarizovat se zaměřením na včasnou detekci HCC, jehož incidence je u GH velmi vysoká.

Klasickou GH (tedy 1. typu) je nutno odlišit od vzácných případů tzv. non-HFE hemochromatózy, podmíněné mutacemi dalších genů pro proteiny účastnící se metabolismu železa. Zde řadíme, jak již bylo uvedeno výše, 3 typy GH, a to juvenilní hemochromatózu A a B (neboli GH 2. typu), mutován je gen pro hemojuvelin (u subtypu A) a pro hepcidin (u subtypu B), jedná se o těžkou formu onemocnění s výrazným postižením myokardu a gonád už v mladém věku často vedoucí až ke smrti. Dále pak jsou ještě popisovány GH 3. typu, podmíněná mutací transferinového receptoru II. typu (TfR2) a 4. typu, podmíněná mutací feroportinu.

Prakticky mnohem častější jsou však stavy spojené se zvýšenou koncentrací feritinu, jako jsou záněty, tumory a alkoholová jaterní léze, při které je zvýšen nejen feritin, ale i saturace transferinu a zvýšený obsah železa v játrech. Dále se jedná o četné příčiny sekundární akumulace železa (hemosideróza), jako jsou nadměrný přívod železa, vitaminu C, hemolýza a opakované krevní transfuze. Rovněž u části nemocných s chronickou virovou hepatitidou C dochází k akumulaci železa v játrech, dále pak i u nemocných s pozdní kožní porfyrií (GH lze však prokázat jen u části z nich) (6).

## Závěr

Vzhledem k poměrně velkému množství různých nespecifických příznaků se na genetickou hemochromatózu často nemyslí a bývá

tak diagnostikována až v pozdních stádiích, nebo dokonce vůbec. Diagnózu diabetu mellitu

slýchává v naší zemi čím dál tím více pacientů, ale za určitých okolností se nemusí jednat o one-

mocnění per se, ale může být součástí jiné komplexnější patologie se zcela odlišnou etiologií.

## LITERATURA

1. Feder JN, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996; 13(4): 399–404.
2. Lanktree MB, Sadikovic B, Waye JS, et al. Clinical evaluation of a hemochromatosis next-generation sequencing gene panel. *Eur J Haematol.* 2016.
3. Horák J. Genetická hemochromatóza. In ed. Ehrmann J, Hůlek P, a kol. *Hepatologie*, Grada Praha 2010; 340–345.
4. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. A new look at an old disease. *New Engl J Med* 2004; 350(23) 2383–2397.
5. Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: time for targeted screening. *Ann Intern Med.* 2008; 149(4): 270–272.
6. Kratka K, Dostalíkova-Cimburova M, Michalíkova H, et al. High prevalence of HFE gene mutations in patients with porphyria cutanea tarda in the Czech Republic. *Br J Dermatol.* 2008; 159(3): 585–590.