

Haemochromatosis – mint a vastülterheléssel járó betegségek egyik formája

Szalay Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A vastülterheléssel járó betegségek többnyire rejtetten zajlanak, progresszív és sokszor irreverzibilis szervkárosodást okoznak még mielőtt a klinikai tünetek jelentkeznenek. Vannak gyakori formák, mint az öröklődő, a HFE-gén mutációjával összefüggő haemochromatosis és a béta-thalassaemia, míg a többi forma viszonylag ritkán fordul elő. A betegségek ismerete azért fontos, mert a vastoxicitás következményei enyhíthetők vagy megelőzhetők. Az elmúlt években jelentősen bővültek a vasanyagcsereére vonatkozó ismereteink. A HFE és egyéb génmutációk mellett egyre többet tudunk a ferroportin és a máj által termelt hypoferraemia-hormon, a hepcidin működéséről, de számos kérdés még mindig nyitott. A lokális vasfelhalmozódás különleges formái az agyban, a basalganglionokban deponált vas által extrapiramidális tüneteket okozó betegségek, mint a Hallervorden–Spatz-szindróma és a pantoténkináz-génmutációhoz társuló neurodegeneráció. Különleges forma az újszülöttkori haemochromatosis, ami nem genetikailag öröklődő betegség, a súlyos májbetegséget az extrahepaticus szövetek siderosisát többnyire gesztációs alloimunitás, az anyából a placentán átjutott antitestek által kiváltott májkárosodás okozza. Ebben a dolgozatban irodalmi adatok és saját tapasztalatok alapján foglalom össze a vasanyagcsere és a túlzott vasfelhalmozás néhány kérdését. Részletesen taglalom a hereditár haemochromatosis patomechanizmusát, diagnosztikáját és kezelését. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1156–1164.

Kulcsszavak: haemochromatosis, ferroportin, hepcidin, hereditár haemochromatosis, juvenilis haemochromatosis, vastülterhelés

Hemochromatosis: one form of iron-overload diseases

Iron-overload diseases are typically insidious, causing progressive and irreversible organ injury before clinical symptoms develop. Some iron-overload diseases as HFE-associated hemochromatosis and beta-thalassemia are quite common, whereas others are very rare. Early diagnosis is important since iron toxicity can be attenuated or prevented. Significant progress of our knowledge on iron metabolism developed in the past years. We learned a lot about HFE gene mutations, function of ferroportin and hepcidin, the hypoferremia hormone produced by the liver. However, many questions are still open. Special forms of localized iron overload are the Hallervorden-Spatz syndrome and pantothenate kinase gene mutation associated neurodegeneration causing progressive extrapyramidal movement disorders. Neonatal hemochromatosis is a severe systemic iron-overload disorder due to gestational alloimmune liver disease caused by transplacental maternal IgG directed against the fetal liver. This review article gives an overview on iron metabolism and iron-overload disease. Pathomechanism, diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis are discussed. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1156–1164.

Keywords: hemochromatosis, ferroportin, hepcidin, hereditary hemochromatosis, neonatal hemochromatosis, iron-overload diseases

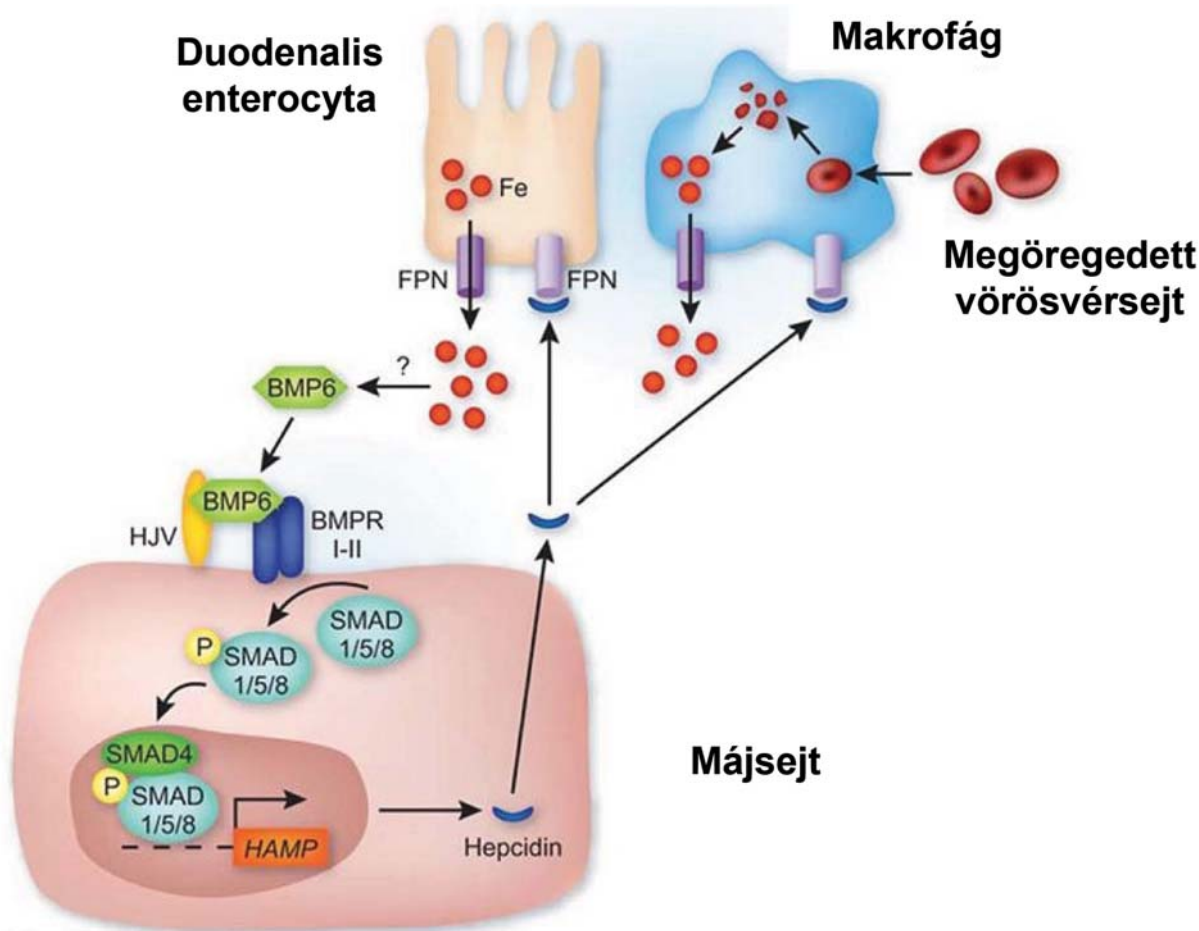
(Beérkezett: 2013. május 19.; elfogadva: 2013. június 6.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

BMP-6 = csont morfogenetikus fehérje 6; DMT1 = divalens metál transzporter-1; GDF-15 = növekedési faktor 15; HH = hereditár haemochromatosis; HIF-2 α = hypoxiaindukált faktor-2 α ; HJV = haemojuvelin gén; IRE = vasregulációs

receptor; IREG1 = ferroportin-1; IRP = vasregulációs protein; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; NTBI = nem transzferrinhez kötött vas; RES = reticuloendothelialis rendszer; TfR1 = transzferrin-felszíni receptor-1; TRF2 = transzferrinreceptor-2; TWSG1 = csavart gastrulációs fehérje homológ 1



1. ábra

Az enterocyták, a makrofágok és a májsejtek együttműködése a hepcidin és a ferroportin által szabályozott vasanyagcsere-homeosztázis fenntartásában

Rövidítések: FPN = ferroportin; BMP = bone morfogenetic protein; BMFR = bone morfogenetic protein receptor; HAMP = hepcidingén, SMAD = SMAD-protein. (A *Nature Genetics* és az AASLD adaptált ábrája a Nature Publishing Group Copyright 2009 engedélyével)

A dolgozat irodalmi adatok és saját tapasztalatok alapján foglalja össze a vasanyagcsere és a túlzott vasfelhalmozás néhány kérdését [1, 2]. A haemochromatosis összefoglaló megnevezése azoknak a vasraktározási betegségeknek, amelyeket a vas fokozott intestinalis felszívódása okoz. A nagy mennyiségű vas lerakódik a májban, a pancreasban, a szívben, a hypophysisben és egyéb szervekben, s ott szövethárosodást és funkciózavart okoz. Az egész szervezet vastartalma nagyobb. A haemosiderosis megnevezést a szövetekben fokozott mértékű, főleg a vérből származó vastartalmú pigment lerakódására használják. Bár a terminológia változóban van, a szervezet fokozott vastartalmával járó betegségeket a patogenezis szerint osztályozzák. Megkülönböztetünk örökítő, más néven primer és szerzett vagy szekunder vastúlterheléssel járó betegségeket. Primer haemochromatosisban az excesszív mennyiségű vas főleg a parenchymasejtekben, a szerzett vastúlterhelési állapotokban főleg a reticuloendothelialis sejtekben található. Bár a szekunder vastúlterhelési esetekben a szöveti károsodás enyhébb, egy idő után ugyanolyan klinikai és patológiai eltéréseket okoznak, mint a haemochromatosis.

A vas homeosztázisa

A felnőtt szervezet vastartalma 3–4 gramm, aminek állandóságát a napi 1–2 mg veszteséget pótló, ugyanolyan mértékű vasfelszívódás pótol. A vastartalmat és annak forgalmát négy sejtípus határozza meg. A duodenumban az *enterocyták* a vas felszívódását végzik, a vörösvérsejtképző *erythroid prekurzorok* közül az erythroblastot követő formák a vasfelhasználás fő sejtjei, a reticuloendothelialis *makrofágok* a vas raktározását és újrahasznosítását végzik, a *májsejtek* a vasraktározásban és a vasforgalom hormonális szabályozásában játszanak szerepet (1. ábra).

Enterocyták

A vaskiválasztásnak nincs élettani szabályozása, az állandóságot a duodenalis enterocyták vasfelszívó képességének regulációja biztosítja. Miután a vas az apicalis membrán részben redukálódik, a divalens metál-transzporter-1 (DMT1) révén jut a sejtbe. Itt egyrészt raktározódik, másrészt a megőregedett és levált entero-

cytákkal távozik. Az enterocytából a vas a plazmába a basolateralis membránban lévő transzporterfehérje, a ferroportin útján jut.

Mind a négy lépés (redukció, felszívódás, tárolás és transzport) szabályozását olyan jelrendszerek végzik, amelyek reagálnak az enterocytákban lévő oxigéntenzióra, az intracelluláris vasszintre és a szisztémás vasigényre [3]. Az oxigéntenzió az enterocytákban a vas felszívódását a hypoxiaindukált faktor-2 α (HIF-2 α) és ezen keresztül a DMT1, továbbá a ferroportin transzkripcióján keresztül szabályozza. Az enterocyták vastartalma a felszívódást a vasregulációs protein (IRP) 1 és 2, valamint másodlagosan a DMT1, a ferroportin, a ferritin és a HIF-2 α -képzést szabályozó mRNS-molekulák közvetítésével szabályozza.

A vasfelszívódás szisztémás regulátora a máj által termelt hepcidin, ami a vasexportőr ferroportinhoz kötődve annak degradációját indukálja, és ezáltal csökkenti a vasnak az enterocytából a keringésbe irányuló forgalmát [4].

A keringő vas

Az enterocytákból, a makrofágokból és a hepatocytákból a keringésbe jutó vas a plazmában transzferrin szabad receptoraihoz kötve kering és jut el a célsejtekhez, főleg a csontvelőben a vörösvértestképző sejtekhez. Egy molekula transzferrin két atom vasat szállít, a raktárban egy molekula ferritinhez nagyságrenddel több vas kapcsolódik. Míg naponta csupán 1–2 mg vas szívódik fel, addig a keringésben 25 mg vas fordul meg, ami jelzi, hogy a szervezet a vassal igen jól gazdálkodik, a jelentős részét újrahasznosítja. A transzferrinszaturáció normális esetben 30% körül van, tehát jóval meghaladja a plazmavas-koncentrációt. A transzferrinhez kötött vas felvételét a sejtek a felszínükön a transzferrinreceptor-1- (TfR1-) expresszió változtatása révén szabályozzák.

Ha a transzferrin vaskötő kapacitása jelentősen telített, akkor a keringésbe jutott vas egyéb, kis molekulasúlyú komponensekhez, például citráthoz kapcsolódik. Ezt a nem transzferrinhez kötött vasat (NTBI) bizonyos sejtek, mint a májsejtek és a szívizomsejtek, könnyen felveszik, és a vas ott oxidatív károsodást okoz [5]. Bár az NTBI redox aktivitású és jelzi a labilis plazmavasszintet, mérése a klinikai gyakorlatban nem terjedt el.

Erythroid prekurzorok

A hemoglobin szintéziséhez nélkülözhetetlen a vas, amit a legnagyobb vasfelhasználók, az erythroid sejtek a felszíni receptor (TfR1) révén vesznek fel. A vasregulációs protein- és receptor- (IRP-IRE) rendszernek fontos szerepe van az erythroid sejtekben a TfR1 és az erythroid specifikus 5-aminolevulinsav-szintetáz, a hem-szintézis első enzimjének transzlációs szabályozásában a megfelelő mRNS-ek regulációján keresztül. A hem-

szintézis kizárólag a transzferrinhez kötött vas felhasználásával lehetséges. Az erythropoeticus aktivitás a hepcidinexpresszió fontos szabályozója.

Reticuloendothelialis makrofágok

A reticuloendothelialis sejtek a legfőbb, a hepcidin által regulált vasraktározási helyek. A megöregedett vörösvérsejtek fagocitózissal kerülnek a makrofágokba, ahol a hemből felszabaduló vas ferritin formájában tárolódik vagy export révén a keringésbe jut. A ferritin egy könnyű és egy nehéz láncot tartalmazó, 24 monomerből álló vastároló komplex fehérje. A ferritinláncok aránya a különböző szövetekben eltérő. A nehéz lánc típusú ferritinnek ferroxidáz aktivitása van, ami a bejövő vas oxidációjához szükséges, a könnyű lánc típusú ferritin a nukleációt és mineralizációt segíti elő. A szekretált ferritin hasznos diagnosztikai eszköz, mert a szérumferritinszint jól jelzi a raktározott vas mennyiségét [6].

A duodenalis sejtekhez hasonlóan a makrofágokból történő vasexportot is a ferroportin végzi, ami hepcidinreguláció alatt áll. Mivel a RES-sejtek vasforgalma nagy, a hepcidin által közvetített változások gyorsan és jelentősen képesek a szérumvas-koncentrációt változtatni.

Hepatocyták

A májsejteknek a vasanyagcserében két fő szerepe van. Egyrészt a RES-sejtekhez hasonlóan ferritin formájában tárolják a vasat, másrészt termelik a vasanyagcsere szabályozásának egyik kulcsfehérjéjét, a hepcidint, ami mint hypoferraemia-hormon gátolja a sejtekből a ferroportin által a vérbe jutó vas mennyiségét. Magas transzferrinszaturáció esetén a nem transzferrinhez kötött vas (NTBI) a fő komponens a hepatocyták toxikus vasterhelésében.

Hepatocytá hepcidin képzés szabályozása

A májsejtek hepcidinképzését négy fő tényező szabályozza: 1. az erythropoesis, 2. a szervezet vasstátusa, 3. az oxigéntenzió és 4. a gyulladás.

A fokozott erythropoesis csökkent hepcidinexpresszióval jár, amelynek a pontos mechanizmusa még nem ismert. Valószínűsíthető jelátvivő molekula a növekedési faktor 15 (GDF-15) és a csavart gastrulációs fehérje homológ 1 (TWSG1). A szervezet fokozott vastartalma két mechanizmus útján fokozza a hepcidinexpressziót. A keringésben lévő vas a ferri-transzferrin jelátvitel és a sejtekben lévő vasraktár pedig a csont morfogenetikus fehérje 6 (bone morphogenetic protein 6 – BMP-6) útján hat a hepcidinképzésre. A ferri-transzferrin jelátvitel a transzferrinreceptor 1 és 2 közvetítésével valósul meg, amit a haemochromatosis HFE-féhrje modulál. A BMP-6 a receptorán keresztül hat,

és a hatást a BMP-6 koreceptora, a hemojuvelin és a neogenin modulálja [7].

A csökkent oxigéntenzio csökkent hepcidinexpressziót okoz. Ezt a hatást két génnek, a hypoxiaindukált faktorra (HIF) reagáló matriptase-2 és a furin transzkripciójának változása modulálja. A matriptase-2 lehasítja a sejtfelszínről a haemojuvelint, s ezáltal annak koreceptor funkciója nem érvényesül. A furin a haemojuvelint a membránról leválasztván azt szolúbilis formába viszi, s az így változtatja a BMP-6 hatását.

Infekciók és a gyulladás más formái a hepcidinexpressziót az interleukin-6 citokin útján fokozzák [8].

Vasfelhalmozódással járó betegségek osztályozása (1. táblázat)

A *hereditær* haemochromatosis (HH) két csoportja közül a HFE-génmutációkkal járó forma gyakori, a nem HFE-génmutációkkal járó formák, mint a juvenilis haemochromatosis (HJV, haemojuvelin-mutáció), a hepcidin- (HAMP) mutáció betegség, a transferrin receptor 2-mutáció (TRF2) és a ferroportin 1- (SLC40A1) mutáció betegség ritkán fordulnak elő. Újabban a ferroportin olyan mutációját is leírták, amelynek következtében a ferroportin elveszti funkcióját. A klinikai kép olyan, mint a klasszikus haemochromatosisban, de a hepcidinszint normális vagy akár emelkedett is lehet. Hpcidinrezisztens haemochromatosisról van tehát szó [9].

A *szerezett* vastúlterhelés csoportba sorolhatók a különböző patomechanizmusú krónikus haemolyticus anaemiák, az ismételt transfúziók és a parenteralis vaskezeléssel indukált haemosiderosis, bizonyos krónikus májbetegségek (porphyria cutanea tarda, alkoholos cirrhosis, nem alkoholos steatohepatitis [NASH], he-

patitis C) és az extrém orális vastúlterhelés, aminek sajátos formája az afrikai sörivők betegsége.

Külön csoportba sorolható a neonatalis vastúlterhelés betegség, a veleszületett transferrin és a veleszületett coeruleoplasmhiány következtében kialakuló vastúlterhelés.

A *lokális vasfelhalmozódással* járó betegségek igen ritkák, extrapiramidális tünetekkel járó neurodegeneratív betegségek, a Wilson-kórhoz és a Parkinson-kórhoz hasonló tüneteket okozhatnak.

Hereditær haemochromatosis (HH)

A HFE génmutáció által okozott haemochromatosis viszonylag gyakori, a nem HFE-génmutáció okozta betegségek igen ritkák. Ez utóbbiak ismerete a differenciáldiagnosztika szempontjából fontos, a terápia azonban mindegyik formában azonos.

Haemochromatosisban a születéstől kezdve több vas szívódik fel, mint amennyi a szervezetből távozni képes. Megemelkedik a szérumvaszint, fokozódik a transferrinszaturáció, ezt követi a ferritinszint emelkedése, majd egyre nagyobb mennyiségű vas rakódik le a májban, később a többi szervben is, ami a szervek károsodását és a klinikai tüneteket okozza. A szervezet vastartalma az évtizedek alatt akár ötszörösére növekedhet, meghaladhatja a 20 g-ot.

Előfordulás

A HFE génmutációi által okozott haemochromatosis a leggyakoribb genetikai betegség, ami autoszomális recesszív módon öröklődik. Tízszer gyakoribb, mint a cystás fibrosis. Észak-Európában és az onnan származó lakosság körében a heterozigóták aránya 1:10, a homozigótáké 1:200, délen ritkább. Magyarországi előfordulásról hazai szerzők közöltek adatokat [10, 11]. A betegség manifesztációját számos tényező befolyásolja, mint például az alkoholfogyasztás, étrend, májbetegség, önkéntes vradások. Férfiakban 5–10-szer gyakoribb, mint nőkben, amit a menstruációval történő rendszeres vérvesztés magyaráz. A betegség előfordulásának megítélését befolyásolja, hogy noha a genetikai hiba a születés óta megvan, a klinikai tünetek, az esetek közel 70%-ában, csak 40 éves életkor után jelentkeznek. A génmutáció a haemochromatosisos betegek 80–90%-ában kimutatható, azonban a homozigóta egyének 30%-ában nem mutatható ki vasanyagcsere-zavar, ami arra utal, hogy a betegség manifesztációját egyéb gének és egyéb tényezők is befolyásolják.

A nem HFE-génmutációval járó haemochromatosisok igen ritkák. A juvenilis haemochromatosis már 20–30 éves korban manifesztálódik, két formája ismert, amelyeket a haemojuvelin (HJV) vagy a hepcidin (HAMP) gén mutációja okoz.

1. táblázat | Vasfelhalmozódással járó betegségek osztályozása

Hereditær haemochromatosis (HH)
HFE-génmutációval járó haemochromatosis
Nem HFE haemochromatosis
Juvenilis haemochromatosis (HJV, haemojuvelin-mutáció)
Hepcidin- (HAMP-) mutáció betegség
Transzferrinreceptor-2-mutáció (TRF2) haemochromatosis
Ferroportin 1- (SLC40A1-) mutáció betegség
Szerzett vastúlterhelés
Krónikus haemolyticus anaemiák
Transzfúziós és parenteralis vastúlterhelés
Krónikus májbetegségek (porphyria cutanea tarda, alkoholos cirrhosis, NASH, hepatitis C)
Extrém orális vastúlterhelés (afrikai sörivők)
Egyéb vasfelhalmozódás ismeretlen genetikai háttérrel
Neonatalis vastúlterhelés betegség
Veleszületett transferrinhiány
Veleszületett coeruleoplasmhiány

Génmutációk és a mutáns fehérjék szerepe

A hereditár haemochromatosis betegséget leggyakrabban a 6-os kromoszómán lévő, 343 aminosavból álló fehérjét kódoló, HFE-gén (6p21.3) mutációja okozza. Eddig három mutációt írtak le, amelyek közül leggyakoribb és a betegség megjelenésével legszorosabban függ össze, a C282Y- (a 282-es pozícióban ciszteintirozin csere) mutáció. A H63D (hisztidin-aszparaginsav) mutáció ritkább, és még homozigótáság esetén sem mindig okoz vastúlterhelést. Az úgynevezett compound heterozigótákban (C282Y/H63D) ki lehet mutatni az anyagcsere zavart. A harmadik ismert mutáció az S65C (szerin-cisztein csere) jelenléte még ritkább, és enyhe kórformákban fordul elő [12].

HFE-protein. A vasat ferroion formában, a vékonybélben a Lieberkühn-crypták mucosasejtjei veszik fel. A normális („vad” típusú) fehérje intracellulárisan komplexet képez a transferrinreceptorral (TFR1), majd együtt expresszálódnak a sejt basalis felszínén, és a vasat a transferrinmolekulának továbbítják. A mutáns HFE-fehérje azonban nem képes komplexet képezni a transferrinreceptorral, nem jelenik meg a sejt felszínén, ezért a vas korlátozás nélkül szívódik fel akkor is, amikor a szervezetnek nincs rá szüksége. A sejtek felszínén a divalens metál transzporter (DMT1) a vasnak a sejtbe való bejutását, a basolateralis membránon a ferroportin-1 (IREG1) a sejtől való kijuttatását végzi. A genetikai hiba ezen transzporterek működését is megváltoztatja, ami fokozza a vasabszorpciót.

A juvenilis haemochromatosis a haemojuvelin (HJV, korábban HFE2) mutációja okozza. Ez a fehérje a hepcidin modulátora. Haemojuvelin-mutáció esetén csökken a hepcidinszint is [13]. A betegség 20–30 éves korban manifesztálódik. A máj betegsége mellett súlyos myocardialis laesio és endokrin eltérés is előfordul [14, 15]. Feltételezik, hogy a hepcidin működése nemcsak a fiatalkorban tüneteket okozó mutáció (HAMP) esetében, hanem a HFE-haemochromatosisban is eltér a normálistól.

Hepcidin- (HAMP-) mutáció okozta haemochromatosis. A vashomeosztázis fenntartásában fontos szerepe van az újonnan felfedezett, a máj által termelt, egyébként antibakteriális hatású proteinnak, a hepcidinnak, ami egy 2-es típusú akutfázis-protein. Gyulladásos betegségek, illetve a magas szérumszint stimulálja a hepcidinszintézist, az pedig gátolja a bélhámsejtekből és a makrofágokból a vaskiáramlást. A makrofágokba a vas az előregedett vörösvérsejtek fagocitózisa révén kerül be. A hepcidin génmutációja következtében nem képződik biológiailag aktív hepcidin, ezért korlátlanul áramlik a vas a bélhámsejtől a vérbe, és a makrofágokból is több vas szabadul ki, ami már 20 éves korban klinikai tüneteket okoz.

Transzferrinreceptor-2 (TFR2-) mutáció. A transferrinreceptor-2-t a máj termeli, és a hepatocyták fel-

színén a hepcidinszintet modulálja. A mutáns TFR2 a csökkent hepcidinszintézisen keresztül vezet a vasabszorpció fokozásához [16]. A tünetek általában 40–50 éves korban kezdődnek.

A ferroportin- (SLC40A1-) mutáció, a többitől eltérően, autoszomális domináns úton öröklődik. A ferroportin transzmembrán fehérje, amely a bélhám mucosasejtjein, a hepatocytákon és a makrofágok felszínén expresszálódik. A vasanyagcserében kétirányú transzportot biztosít, a szérumszint függvényében. Gyulladásos betegségek stimulálják a fehérje expresszióját. A mutáns ferroportin a makrofágokba csak a vas felvételét engedi, a vasfelszabadulást gátolja. A reticuloendothelialis rendszer (RES) sejtjeiben, a Kupffer-sejtekben felhalmozódik a vas, ami a szérumban látszólagos vashiányt okoz, ezért kóros mértékben növekszik a vasfelszívódás. A tünetek 40 éves kor után jelentkeznek.

A haemochromatosis gének és a génhibák klinikai jellegzetességeit a 2. táblázat foglalja össze.

Patomechanizmus

A betegség patomechanizmusában négy fő tényezőnek van szerepe. 1. Fokozott vasfelszívódás a bélcsatorna felső szakaszán. 2. A vasszabályozó hepcidin hormon csökkent expressziója. 3. A HFE-protein megváltozott funkciója. 4. A nem transferrinhez kötött vas által okozott szövetkárosodás és fibrogenesis.

A túlzott mértékben felszívódott vas főleg a parenchymás szervekben rakódik le ferritin és haemosiderin formájában. A betegség előrehaladott szakaszában a vastartalom a májban és a pancreasban a normális 50–100-szorosa, a szívben 25-szöröse, a lépben, vesében és bőrben 5-szöröse lehet. A hypophysiben lerakódott vas hypogonadismust okozhat. Nem ritkák az ízületi szövödmények. A sejtek károsodását a vassal terhelt lysosomák rupturája, szabad gyökök képződése és lipidperoxidáció okozza, ami további károsodásokat, a májban a csillagsejtek aktiválása révén fokozott kollagéneképzést indukál. A máj megnagyobbodik, a vastól jellegzetesen pigmentált lesz, macro- és micronodularis cirrhosis alakul ki.

Klinikai tünetek

A betegség első stádiumában csak a genetikai eltérés mutatható ki, a másodikban már laboratóriumi eltérések vannak, a harmadikban pedig már a szöveti és szervkárosodás jelei, klinikai tünetek mutathatók ki [17].

A kezdeti tünetek változatosak. Fáradékonyság, gyengeség, bőrelszíneződés, hasi fájdalom, csökkent libidó a leggyakoribb panasz. A betegség előrehaladottabb stádiumára utal a hepatomegalia, splenomegalia, csillagnaevus, arthropathia, ascites, szívritmuszavarok, szívelégtelenség, testicularis atrophia és sárgaság.

A máj a legelőször érintett szerv. Hepatomegalia a szimptomás betegek 95%-ában kimutatható, akkor is,

2. táblázat | Haemochromatosisgének és klinikai jellemzőik

	HFE-haemochromatosis	Juvenilis haemochromatosis		TFR2-haemochromatosis	Ferroportin betegség
Érintett gén neve és lokalizációja	HFE, 6p21.3	HJV (korábbi neve HFE2), 1q21	HAMP, 19q13.1	TFR2, 7q22	SLC40A1, 2q32
Géntermék neve	HFE	Haemojuvelin	Hepcidin	Transzferrinreceptor-2	Ferroportin
Ismert vagy feltételezett funkciója	Transzferrinreceptor-1-hez kötődve szabályozza a transzferrinhez kötött vasfelvételt; valószínűleg modulálja a hepcidinexpressziót	Ismeretlen; valószínűleg modulálja a hepcidinexpressziót	Csökkenti a vaskiáramlást az enterocytákból, makrofágokból és placentasejtekből	Májsejtek vasfelvételét szabályozza	Elszállítja a vasat az enterocytákból, Makrofágokból, placentasejtekből és hepatocytákból
Öröklődésmenet	Autoszomális recesszív	Autoszomális recesszív	Autoszomális recesszív	Autoszomális recesszív	Autoszomális domináns
Megnövekedett szérumvaszint, magas transzferrinszaturáció	Korán mérhető biokémiai eltérés	Korán mérhető biokémiai eltérés	Korán mérhető biokémiai eltérés	Korán mérhető biokémiai eltérés	Csak előrehaladott stádiumban
Vasfelhalmozódás (érintett szervek)	Máj, endokrin mirigyek, szív	Máj, endokrin mirigyek, szív	Máj, endokrin mirigyek, szív	Máj, endokrin mirigyek, szív	Máj és lép
Vasfelhalmozódás (sejtek)	Parenchyma	Parenchyma	Parenchyma	Parenchyma	RES
Szervi károsodás kockázata	Változó	Magas	Magas	Változó	Alacsony
Reagálás a terápiás phlebotomiára	Kiváló: csökken a ferritinszint és a transzferrinszaturáció, anaemia kockázata nélkül	Kiváló: csökken a ferritinszint és a transzferrinszaturáció, anaemia kockázata nélkül	Kiváló: csökken a ferritinszint és a transzferrinszaturáció, anaemia kockázata nélkül	Kiváló: csökken a ferritinszint és a transzferrinszaturáció, anaemia kockázata nélkül	Megfelelő: gyorsan csökkenő transzferrinszaturáció, perzisztáló magas szérumferritinszinttel; agresszív phlebotomia mellett az anaemia kockázata jelentős
Életkor a szervi károsodás tüneteinek jelentkezésekor	40–50. év	20–30. év	20–30. év	40–50. év	40–50. év

ha a májleletek normálisak. Gyakori a csillagnaevus, palmaris erythema, de a portalis hypertonia és oesophagusvaricositas a többi cirrrosishoz képest viszonylag ritka. Hepatocellularis carcinoma a cirrrosisos esetek 30%-ában alakul ki.

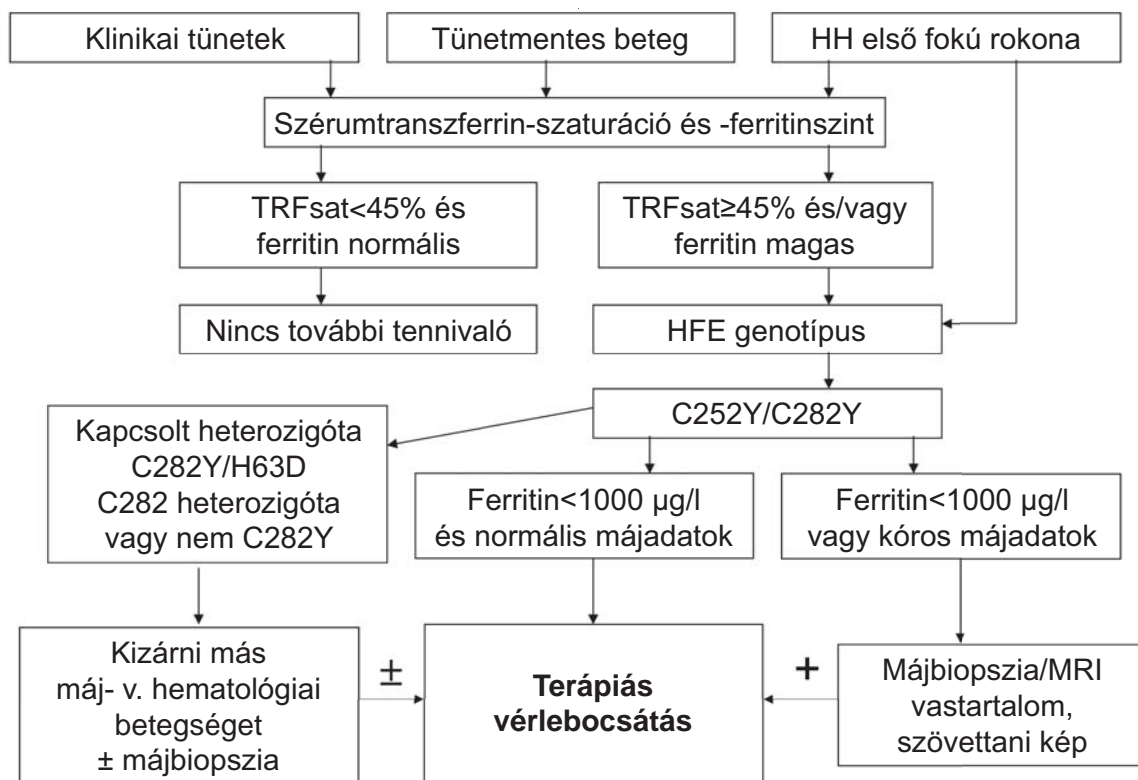
A *bőr jellegzetes elszíneződését*, ami gyakori tünet, a vas lerakódása és a fokozott melaninképzés okozza. A „bronzdiabetes” azokra az esetekre vonatkozik, amikor a bőrpigmentáció és *diabetes mellitus* együtt fordulnak elő. Diabetes az esetek 65%-ában fordul elő, főleg olyanokban, akiknek a családjában van cukorbeteg, ami felveti annak a lehetőségét, hogy a genetikai hajlam és szigetsejtekben lerakódott vas direkt toxikus hatása együtt váltja ki a diabetest [18, 19]. *Arthropathia* a betegek 25–50%-ában jelentkezik, leggyakrabban a második és harmadik metacarpophalangealis ízületekben. Előfordul a nagyízületeket érintő progresszív polyarthrit, és rövid ideig tartó pseudoköszvényes synovitis, amit a kalcium-pirofoszfát lerakódása okoz. *Kardiális érintettség* a betegek 15%-ában fordul elő. Leggyakoribb a pangásos szívelégtelenség, főleg fiatal férfiakban, akik

juvenilis haemochromatosisban szenvednek. A tünetek általában hirtelen jelentkeznek, kezelés nélkül gyorsan halálhoz vezethetnek. A szív diffúz megnagyobbodása miatt az ilyen eseteket néha tévesen idiopathiás cardiomyopathiának diagnosztizálják, ha a hereditær haemochromatosisnak nincsen más tünete [14]. Előfordulnak különböző ingervezetési és szívritmuszavarok.

Endokrin eltérések. Hypogonadismus mindkét nemben jelentkezhet. Libidócsökkenés, impotencia, amenorrhoea, hereatrophia, gynaecomastia a haemochromatosis első tünete lehet, amit főleg a hypophysisben történt vaslerakódás miatti gonadotrophormon-termelés csökkenése okoz. Ritkán hypothyreosis, hypoparathyreosis is előfordul.

Diagnózis

Fontos, hogy a betegség lehetőleg még az irreverzibilis szövet- és szervkárosodások előtt kerüljön felismerésre. Májnagyobbodás, bőrpigmentáció, cukorbetegség, szívbetegség, arthritis és hypogonadismus társulása haemo-



2. ábra | A haemochromatosis és a vastülterhelés diagnosztikájának és kezelésének folyamatábrája

chromatosis gyanúját kelti. Viszonylag könnyű a diagnózis, ha már cirrhosisa van a betegnek, ám nehéz, ha csak a fáradékonyság és egyéb nem típusos tünet vagy csak azok némelyike jelentkezik. Minden ismeretlen eredetű májbetegség és a klinikai tünetek között fentebb felsorolt jel esetén gondolni kell haemochromatosisra. Fontos a családi anamnézis. A betegség autoszomális recesszív öröklésmenetéből következően különösen fontos a testvérek vizsgálata.

A diagnózist a klinikai tünetek, a laboratóriumi vizsgálatok, a képkötő eljárások, a májbiopszia alapján az esetek nagy részében fel lehet állítani, a génmutáció-vizsgálat tovább segíti azt. Fontos a génmutáció-vizsgálat az indexbeteg (akiben először diagnosztizálták a betegséget) közvetlen családtagjaiban, mert a mutációk kimutatása segítheti a korai diagnózist.

A laboratóriumi adatok fokozati eltérést mutatnak aszerint, hogy a betegség melyik szakaszában történik a vizsgálat. A vasanyagcserere vonatkozó laboratóriumi eredmények a szimptomatikus betegekben a legrosszabbak, a heterozigóta aszimptomatikus betegekben is többnyire kórosak, a heterozigóta génmutációt hordozókban általában normálisak.

A haemochromatosis latens stádiumában a megnövekedett vasterhelés által okozott biokémiai eltéréseket észleljük. A legkorábban jelentkező tünet az emelkedett szérumvaszint (>32 µmol/l) és a magas transzferrin-szaturáció (50–100%). A szabad vaskötő kapacitás kicsi (<28 µM/l). A szérumferritinszint korai stádiumban a normális tartományban lehet, de folyamatosan növe-

szik a betegség előrehaladtával, végül extrém magas szintet érhet el (900–6000 µg/l). A szérumferritinszint jó korrelációt mutat a szervezet egészének vastartalmával, azonban figyelembe kell venni, hogy mint akut fázis-fehérje, gyulladás, alkoholos májlesio és hepatocellularis necrosis esetén is megemelkedik. Ezért az akut fázis lezajlása után meg kell ismétetni a vizsgálatot. Bár a májbiopszia a legmegbízhatóbb vizsgálat a máj vastartalmának (típusosan nagyobb, mint a normális érték 15–20-szorosa, 6000–18 000 µg/g száraz anyag) és a betegség stádiumának meghatározására, a gyakorlatban ma már egyre ritkábban van rá szükség. A máj fokozott vastartalmát jelzi a CT- és MR-vizsgálat. A génmutáció-vizsgálat (C282Y, H63D, S65C) megerősíti a diagnózist, ha mindkét allél hibája (homozigóta vagy kapcsolt heterozigóta) kimutatható. Genetikai szűrővizsgálat jelenleg csak homozigóta mutáció esetén, és az autoszomális öröklésmenetből következően, a testvérekben és az egyenes ágú leszármazottakban indokolt. A haemochromatosis és a vastülterhelés diagnosztikájának és kezelésének folyamatábráját az 2. ábra mutatja.

Kezelés

Vérelecsátás (phlebotomia). Kezdetben hetente kell 400–500 ml vért lelecsátani, amivel alkalmanként 250 mg vasat lehet eltávolítani. A beteg néhány hét után rendszerint anaemiás lesz, de ez később stabilizálódik. A vasraktárak ürülését jól jelzi a ferritinszint folyama-

tos csökkenése. A kezelést folyamatosan kell végezni, néha egy-két évig, addig, amíg a ferritinszint a normális tartományba csökken, a célérték $<50 \mu\text{g/l}$. Ezután a szérumértékeket rendszeresen monitorozva, fenntartó gyakorisággal, általában kettő–négy havonta szükséges a vérlebcsoport [20].

Diéta. Kerülni kell a vasban gazdag ételeket: a vörös húsokat, rákot. A túlzott C-vitamin-fogyasztás nem ajánlott, mivel az aszkorbinsav a gyomorban elősegíti a ferri-ferro ion átalakulást, ezáltal növeli a felszívódásra alkalmas ferroion mennyiségét, továbbá fokozza a szabad gyökös reakciót, az oxidatív stresszt [21]. Szigorú alkoholtilalom szükséges a cirrhosis kialakulásának megelőzésére.

Kelátképzők. Ha a vérlebcsoport ellenjavallt (súlyos anaemia, hypoproteinaemia), kelátképző desferoxamin adható parenteralisan. Az intravénásan vagy subcutan, 40–50 mg/kg/nap adagban, 12 órán keresztül infundált gyógyszer naponta 20–30 mg vas mobilizálására alkalmas. A kezelés fájdalmas, drága és rendkívül időigényes. Desferoxamin-intolerancia esetén deferipron adható. Új lehetőség a szájon át bevehető deferasirox-tartalmú vaskelátor (Exjade), amit főleg béta-thalassaemia majorban szenvedő gyermekek kezelésére használnak. Intenzív kutatás folyik a klinikai gyakorlatban is használható hepcidinagonista gyógyszer kifejlesztésére [22].

Prognózis

A betegség lefolyása a praecirrhoticus fázisban előnyösen befolyásolható vérlebcsoportokkal, ekkor a kezelt betegek várható élettartama nem tér el a normálistól. A cirrhotikus betegek 30%-ában hepatocellularis carcinoma alakul ki, ez a kezelt haemochromatosisos betegek leggyakoribb halál oka. Májrák irányába rendszeresen ellenőrizni kell a betegeket. A folyamat progressziója függ az egyéb májkárosító tényezőktől.

Újszülöttkori haemochromatosis

Ebben a ritka betegségben a súlyos fokú májelégtelenség az elsődleges, és a fokozott vasfelhalmozódás a másodlagos, amely persze hozzájárul a további szervkárosodáshoz. Nem genetikailag öröklött betegség. A legtöbb esetben gesztációs alloimmun mechanizmus áll a háttérben. A placentán keresztül anyai IgG jut a magzatba, s ott egy ma még nem teljesen azonosított foetalis máj-antigénnel reagálva okozza a bajt. A májkárosodás csökkent hepcidin- és vasszabályozásban, valamint a transzportban kulcsszerepet játszó fehérjék csökkent képzését okozza, ami miatt a nem transzferrin kötött vas a máj és egyéb szervek haemosiderosisát okozza [23]. Magyarországi esetről is beszámoltak [24]. Bár újszülöttkorban mutatkozik a betegség, valójában a szerzett vastülterheléssel járó betegségek csoportjába tartozik.

Szerzett vastülterheléssel járó betegségek

A szerzett vastülterheléssel járó betegségek akkor jönnek létre, ha a szervezetbe jutó vas mennyisége meghaladja a veszteséget, és a szervekben lerakódó vas másodlagosan okoz szervkárosodást. Ilyen betegségek a krónikus haemolyticus anaemiák, a nagy transzfúziós igényű, különböző betegségek, a túlzott parenteralis vasbevitel és bizonyos krónikus májbetegségek (porphyria cutanea tarda, alkoholos cirrhosis, NASH, hepatitis C). Extrém orális vastülterhelés példája az afrikai sörivők betegsége, akik sajátos technikával, vasedényekben készített sört fogyasztanak. Genetikai eltérések, például ferroportinmutáció is szerepet játszik az afrikaiak egy részének vastülterhelésében [25, 26]

Vörösvérsejtképzés érzékszavarával járó betegségek

Ebbe a csoportba sorolhatók a másodlagos vastülterhelést okozó anaemiák, az ineffektív erythropoiesis bizonyos formái, amikor a vasterhelés ellenére alulszabályozott, elégtelen a hepcidin képzése.

Vörösvérsejt-képzési zavarok, haemolyticus anaemiák, transzfúziók

Thalassaemia. A világon 15 millió beteg szenved ebben a betegségben. A vastülterhelés fő oka az anaemia miatt adott sok transzfúzió, de azokban a betegekben is kialakulhat, akik nem kapnak rendszeresen transzfúziót [27].

Congenitalis sideroblastos anaemia. A hemszintézis különböző, örökletes és szerzett zavarával járó betegségek, amelyekben a vas utolsó lépésként nem épül be protoporfirin IX gyűrűbe, hanem felhalmozódik a mitokondriumokban és jellegzetes gyűrűszerű sideroblastok (ring sideroblast) képződéséhez vezet. Az anaemia miatt a vérlebcsoportos kezelés csak korlátozottan alkalmazható, bizonyos esetekben piridoxin vagy kelátképzők segíthetnek.

Congenitalis dyserythropoieticus anaemia. A betegség számos formáját írták le, amelyek hibás erythropoiesissel és gyakran enyhe haemolysissel járnak. Jellemző a születéstől megfigyelhető macrocytás vagy normocytás anaemia és az alacsony reticulocytaszám. A diagnózist jellegzetes erythroblastmorfológia bizonyítja. Az ismételt transzfúziók vastülterhelést okoznak.

Myelodysplasia-szindrómák és aplasztikus anaemiák. A kezelésre alkalmazott ismételt vörösvértest-transzfúziók okozzák a túlzott vasterhelést.

Vastranszportzavarok

Hypotransferrinaemia. Autoszomális recesszív betegség, amelyben a transferrinkoncentráció jelentősen

csökkent, emiatt a plazmába bejutó vas számára nincs megfelelő kötőfehérje, s ezért kis molekulákhoz kapcsolódva, mint nem transferrin kötött vas (NTBI) kering, ami nem tud beépülni a hemmolekulába és nem képes a hepcidin képzést szabályozni. Az eredmény, a sok vas ellenére, alacsony hepcidinszint és toxikus hatás.

Acoeruloplasminaemia. A 3-as kromoszómán kódolt veleszületett betegség. Coeruloplasmin hiányában, a csökkent ferroxidáz-aktivitás miatt, a vas nem tud a transferrinhez kapcsolódni, és csökken a ferroportin által közvetített vasexport az enterocytákból és a makrofágokból.

Divalens fémtranszporter-1- (DMT1-) mutációk különböző mértékű hepcidinhiányt és vastülszűréshez okoznak.

Lokális vasfelhalmozódás

A lokális vasfelhalmozódással járó betegségek igen ritkák, extrapiramidális tünetekkel járó neurodegeneratív betegségek, a Wilson-kórhoz és a Parkinson-kórhoz hasonló tüneteket okozhatnak. Különleges formái az agyban, a basalganglionokban deponált vas által extrapiramidális tüneteket okozó betegségek, mint a *Hallervorden-Spatz-szindróma* és a *pantoténkináz-génmutációhoz társuló neurodegeneráció* [28].

A *Friedreich-ataxia* a frataxin-génmutáció következménye. A neurológiai és a kardiális tüneteket a sok vas által kiváltott mitokondriális károsodás okozza. A szérumvaszint normális.

Irodalom

- [1] Fleming, R. E., Ponka, P.: Iron overload in human disease. *New Engl. J. Med.*, 2012, 366, 349–359.
- [2] Szalay, F.: Genetic metabolic disorders of the liver. In: Tulassay, Z. (ed.): *Fundamentals of internal medicine.* [A máj genetikai eredetű anyagcsere-betegségei. In: Tulassay, Z. (szerk.): *A belgyógyászat alapjai.*] Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007. 971–981. [Hungarian]
- [3] Simpson, R. J., McKie, A. T.: Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control? *Cell Metab.*, 2009, 10, 84–87.
- [4] Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., et al.: Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004, 306, 2090–2093.
- [5] Brissot, P., Ropert, M., Le Lan, C., et al.: Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, 1820, 403–410.
- [6] Wang, W., Knovich, M. A., Coffman, L. G., et al.: Serum ferritin: past, present and future. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, 1800, 760–769.
- [7] Xia, Y., Babitt, J. L., Sidis, Y., et al.: Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin. *Blood*, 2008, 111, 5195–5204.
- [8] Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., et al.: IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, 1271–1276.
- [9] Fernandes, A., Preza, G. C., Phung, Y., et al.: The molecular basis of hepcidin-resistant hereditary hemochromatosis. *Blood*, 2009, 114, 437–443.
- [10] Tordai, A., Andrikovics, H., Kalmar, L., et al.: High frequency of the haemochromatosis C282Y mutation in Hungary can argue against the celtic origin of the mutation. *J. Med. Genet.*, 1998, 35, 878–879.
- [11] Szakony, Sz., Balogh, I., Muszbek, L.: The frequency of haemochromatosis C282Y mutation in the ethnic Hungarian and Romanian population of Eastern Hungary. *Brit. J. Haematol.*, 1999, 107, 464–465.
- [12] Bacon, R. B., Adams, P. C., Kowdley, K. V., et al.: Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2011, 54, 328–343.
- [13] Niederkofler, V., Salie, R., Arber, S.: Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 2180–2186.
- [14] Vas, K., Hubay, M., Tordai, A., et al.: Juvenile haemochromatosis presenting as intractable congestive heart failure. [Intractabilis szívelégtelenséget okozó juvenilis haemochromatosis.] *Orv. Hetil.*, 2005, 146, 2605–2608. [Hungarian]
- [15] Varkonyi, J., Kaltwasser, J. P., Seidl, C.: A case of non-HFE juvenile haemochromatosis presenting with adrenocortical insufficiency. *Brit. J. Haematology*, 2000, 109, 252–253.
- [16] Gao, J., Chen, J., Kramer, M., et al.: Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell. Metab.*, 2009, 9, 217–227.
- [17] Adams, P., Brissot, P., Powell, L. W.: EASL international consensus conference on haemochromatosis. *J. Hepatol.*, 2000, 33, 485–504.
- [18] Wittmann, I., Wagner, L., Markó, L., et al.: Importance of hereditary haemochromatosis in the care of diabetes mellitus. [A hereditær haemochromatosis jelentősége a diabeteses betegek gondozásában.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 111–115. [Hungarian]
- [19] Wágner, R., Tabák, Á., Bálint, Z., et al.: A case of hemochromatosis diagnosed in a middle-aged patient with diabetes mellitus. [Középkorú férfi diabeteses kapcsán felfedezett haemochromatosis.] *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 1179–1184. [Hungarian]
- [20] Abonyi, M., Lakatos, P. L.: Treatment of hemochromatosis. [A haemochromatosis kezelése.] *Orv. Hetil.*, 2005, 146, 137–139. [Hungarian]
- [21] Herbert, V.: Hemochromatosis and vitamin C. *Ann Intern. Med.*, 1999, 131, 475–476.
- [22] Andrews, N. C.: Closing the iron gate. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 376–377.
- [23] Whittington, P. F.: Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin. Liver Dis.*, 2007, 27, 243–250.
- [24] Szabó, M., Szőnyi, L.: Combined occurrence of neonatal hemochromatosis and heterozygous tyrosinemia type I. [Neonatalis haemochromatosis és heterozygota I. típusú tyrosinaemia együttes előfordulása.] *Gyermekgyógyászat*, 1996, 47, 166–167. [Hungarian]
- [25] Gordeuk, V., Mukibi, J., Hasstedt, S. J.: Iron overload in Africa. Interaction between a gene and dietary iron content. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 95–100.
- [26] Gordeuk, V. R.: African iron overload. *Semin. Hematol.*, 2002, 39, 263–269.
- [27] Hershko, C.: Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2010, 1202, 1–9.
- [28] Thomas, M., Hayflick, S. J., Jankovic, J.: Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov. Disord.*, 2004, 19, 36–42.

(Szalay Ferenc dr.,
e-mail: szalay.ferenc@med.semmelweis-univ.hu)