

MAGYAR

CSALÁDORVOSOK

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

LAPJA

A dohányzás
mint
cardiovascularis
rizikótényező

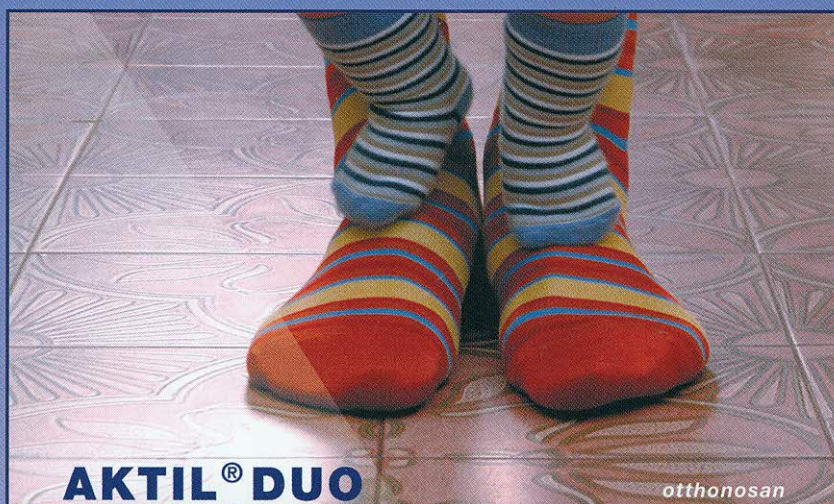
Eszközök és
diagnosztika

Össztűzben a
koleszterinszint-
csökkentés

Alkoholizmus és
öngyilkosság

A napsütés
árnyoldalai

Haemo-
chromatosis



AKTIL® DUO

otthonosan

amoxicillin + klavulánsav

a légúti fertőzések gyógyításában

Aktillal aktívan!



RICHTER GEDEON



a Sanidox company

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431 5326 www.richter.hu

Aktill® Duo Hatóanyag: 625 mg filmtabl.: 500 mg amoxicillinum (amoxicillinum trihidricum formájában), 125 mg acidum clavulanicum (kalium clavulanicum formájában), 1000 mg filmtabl.: 875 mg amoxicillinum (amoxicillinum trihidricum formájában), 125 mg acidum clavulanicum (kalium clavulanicum formájában). Szuszp.: 400 mg amoxicillinum (amoxicillinum trihidricum formájában), 57 mg acidum clavulanicum (kalium clavulanicum formájában)/5ml. **Javallat:** Aktill érzékeny mikroorganizmusok okozta fertőzések: légúti, fül-orr-gégészeti fertőzések. Húgy-ivarszervi fertőzések. Bőr és légútfertőzések. Fogászati fertőzések. Egyéb fertőzések. **Mellékhatások:** allergias reakciók, gasztrintesztinális tünetek. **Figyelmeztetés:** Nem adható együtt disulfirammal, methotrexattal. **Ellenjavallat:** penicillin érzékenység. **Adagolás:** felnőtt és gyermek > 12 év (>40tkg) 2x625 mg. Súlyos fertőzés: 2x1000 mg. Szuszp.: Enyhe és közepesen súlyos fertőzés: gyermek: 3 hó-2 év 45mh/ttkg/nap/két részre osztva. 2-6 év (13-21tkg) 2x5ml. 6-12 év (22-40tkg) 2x10ml max 45mg/ttkg/nap. Felnőtt: max 6g/nap (amoxicillinre számítva) **Alkalmazás:** Szuszp.: étkezés kezdetekor. **Alkalmazási előiratok engedély számai:** 17619/55/2003, 9109/41/2003 **Kiszereles-rendelhetőség-TB támogatás-fizetendő ár:** Filmtbl. 625 mg: 21x + V 598 / 1793 Ft. Filmtbl. 1000 mg: 14x + V 628 / 1882 Ft. Por 457 mg/5ml: 8,75g + V 248 / 743 Ft. Por 457 mg/5ml: 17,5g + V 416 / 1248 Ft. Az új közlöny megjelenésével az árak változhatnak. További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz! Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg.

2008. május

AZ ÖRÖKLETES (KLASSZIKUS) HAEMOCHROMATOSIS

DR. VÁRKONYI JUDIT

Semmelweis Egyetem ÁOK III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Vastúlterhelődéssel járó leggyakoribb állapotok ma Magyarországon a gyakoriság sorrendjében: alkoholizmus, örökletes haemochromatosis, rendszeres vérátömlesztést igénylő hematológiai megbetegedések (MDS, myelofibrosis).

Az autoszomális recesszív módon öröklődő ún. klasszikus haemochromatosis a kaukázusi populációban minden kétszázadik embert érint. A betegséget a vas korlátlan felszívódása és lerakódása következtében kialakuló szervkárosodások (májcirrhosis, hepatocelluláris carcinoma, cardiomyopathia, pancreaskárosodás következtében fellépő diabetes, fokozott bőrpigmentáció, valamint arthropathia és endocrinopathiák) jellemzik. A betegség időben történő felismerése és kezelése megelőzheti a definitív szervkárosodások kialakulását, mely által az érintett egyének életkilátása javul.

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

1865-ben *Trousseau* leírta a klasszikus triádot: diabetes, cirrhosis, pigmentáció. 1889-ből *von Recklinghausentől* származik a „haemochromatosis” elnevezés. 1935-ben *Sheldon* feltételezte, hogy a haemochromatosis örökletes megbetegedés.

1975-ben *Simon M.* az MHC-I/HLA-A3-hoz kötötte a génhiba lehetséges helyét. 1996-ban *Feder* és *mtsai* azonosították a HFE gént és mutációit. Azóta számos ún. non-HFE haemochromatosis formát fedeztek fel (1. táblázat).

GENETIKAI HÁTTÉR

Az ún. klasszikus haemochromatosis (HH) autoszomális recesszív módon öröklődő megbetegedés. A haemochromatosis gén által kódolt transzmembrán fehérje, az ún. HFE protein a $\beta 2$ -mikroglobulinnal képez komplexet, mely a transferrin receptorához való affinitását szabályozza – mai tudásunk szerint. A transferrin a vas felszívódását követően a sejtekhez történő szállítását végző fehérje. Normális körülmények között egyharmada telített (transzferrinszaturáció: 30%). A HFE génben bekövetkező, a funkciót megváltoztató két legfontosabb mutáció: a 282-es pozícióban a cisztein helyett tirozin épül be (C282Y – ez a klasszikus forma), ritkábban a 63-as pozícióban aszpartát hisztidin szubsztitúció következik be (H63D). Ez a mutáció homozigóta H63D/H63D állapotban, illetve a C282Y mutációval kombinálódva (H63D/C282Y) vezethet a klinikai tünetek kialakulásához. A betegség tünetei az alacsony penetrancia következtében nem feltétlenül je-

lennek meg, valószínűleg több tényező (addicionális, örökletes és/vagy szerzett) együttes jelenléte vezet a körkép teljes kifejlődéséhez.

Az örökletes vastúlterhelődésnek azonban számos, a fenti klasszikus formától eltérő oka is lehet, melyek a vasanyagcsere eddig ismert lépéseiből megérthetők (1. táblázat). A gyakorlatban ezek közül a juvenilis formát emelném ki, melynek tünetei sokkal súlyosabb formában és sokkal hamarabb, a fiatal felnőttkorban nyilvánulnak meg.

A VASANYAGCSERE FOLYAMATA

A bélből felszívódó és a transferrinhez kötődő vas a transferrin receptorral bíró sejtekhez szállítódik (a legnagyobb vasfelhasználók a vérképzés, a RES makrofágjai, melyekben a ferritinben történő vasraktározás zajlik, valamint az elektrontranszferben közreműködő enzimek).

A kötődést követő endocytosis, majd az így képződő vesiculumból a sejt plazmába kikerülő vas a sejt labilis vasraktárába, majd onnan a felhasználás helyszínére – vérképzés esetén a mitokondriumban zajló haemoglobinképzés színhelyére – kerül.

A 120 napig élő vörösvérsejt a makrofágtetetőben (lép, máj) lebomlik, hogy azután a belőle felszabaduló vas ismét a raktárakba vagy felhasználásra kerüljön a szervezet igénye szerint. A duodenum epithelsejtek bazális membránjában és a makrofágok membránjában lévő ferroportin nevű fehérje hepcidin hatására pumpálja ki a vasat és adja át a szállító fehérjének, a transferrinnek. Így megy végbe szervezetünkben a vas körforgása. A folyamat a szervezet igényének és a táplálékból eredő vas-

kínálatnak megfelelően szabályozódik: hol a tárolódás, hol a felszívódás kerül előtérbe. Az örökletes vastülterhelődést okozó mutációk a hepcidinszint csökkenésén keresztül vezetnek a vas korlátlan felszívódásához.

KLINIKUM

A súlyos klinikai tünetek (ún. bronz diabetes, májcirrhosis, cardiomyopathia) az 55.–60. életévtől jelentkeznek férfiakban. Nőkben a betegség manifesztálódása későbbre, a postmenopausalis időszakra toódik, mivel őket a vasfelhalmozódástól addig védik a fiziológias vasvesztéssel járó állapotok: havi vérzés, terhesség, szülés, szoptatás.

Azonban – retrospektív elemzések alapján – már a súlyos tünetek megjelenése előtt a betegek legnagyobb része fáradtságról, levertségről, ízületi fájdalmakról, hasi fájdalmakról, szívrendellenességekről, a férfiak impotenciáról panaszkodnak. Ezek az általános, nem karakterisztikus panaszok sokszor elsikkadnak, s csak akkor derül ki az igazi ok, ha ezeknél a betegeknél szérumszint, transferrinszaturáció-, ferritin- és májfunkciós vizsgálat történik, vagy már csak akkor, ha megjelenik a barna bőrszín és a súlyos és már nem visszafordítható szervkárosodás.

A betegség idejekorán történő felismerése tehát valódi megelőzés és szép családorvosi feladat lehet.

LABORATÓRIUMI HÁTTÉR

Az örökletes haemochromatosis fennállását a klinikai gyanún túl legegyszerűbben a 45% feletti

1. táblázat – A vastülterhelődés genetikai formái

Gén	Protein	Érintett kromoszómahely	Betegség elnevezése	Öröklésmenet
HFE	HFE	6p21	Type 1	Autoszomális recesszív
HJV	Hemojuvelin	1q21	Type 2	Autoszomális recesszív
HAMP	HEPCIDIN	19q13	Type 2	Autoszomális recesszív
TFR2	TFR2 (transzferrin receptor)	7q22	Type 3	Autoszomális recesszív
SLC40A1	Ferroportin	2q32	Type 4	Autoszomális domináns
H-ferritin	H-ferritin	11q13	AD vastülterhelődés	Autoszomális domináns
L-ferritin	L-ferritin	19q13.3-13.4	Hyperferritinaemia/cataracta szindróma	Autoszomális domináns
CP	Coeruloplasmin	3q23-24	Acoeruloplasminaemia	Autoszomális domináns
DMT1	Divalent metal transporter 1	?	Microcytás anaemia és vastülterhelődés	Autoszomális recesszív

transzferrinszaturáció kimutatásával valószínűsíthetjük. A kóros májfunkció, az emelkedett vércukor-, esetleg lipázszint további segítséget nyújt a diagnózis alátámasztásában. Itt hívnam fel a figyelmet két fontos körülményre: 1. A ferritin (vasraktár fehérje) – mint akut fázis fehérje – szintje gyulladásban megemelkedik. A diagnózis felállításakor csak normális C-reaktív protein (CRP) szint mellett értékelhető, mint haemochromatosis marker. 2. A szérumszint vas- és ferritinszintje csak legalább egyhónapos alkoholabstinencia után értékelhető. Az alkohol ugyanis megemeli ezen paraméterek szintjét, valamint májenzim- és lipázemelkedéssel is járhat. Jó, ha a háziorvos ezzel tisztában van, mielőtt az igen költséges génvizsgálatra küldi betegét.

A génvizsgálat elérhető országosan az egyetemi városokban, Budapesten a III. Sz. Belgyógyászati Klinikán és az OVSZ-ben. Egy cső EDTA-val antikoagulált vérminta (vérképes cső) elégséges a vizsgálat kivitelezéséhez.

KEZELÉS

200 ml vörösvérsejtmassza 200 mg vasat tartalmaz. Ezért a terápiás vérlebocsátás vált a betegek kezelésének leghatásosabb és legelterjedtebb kezelési módozatává.

A cél az 50 µg/l-es ferritinérték elérése és fenntartása.

Ezt kezdetben hetente, később kéthetente, havonta, majd háromhavonta történő, alkalmanként 400–500 ml vér lebocsátásával érhetjük el.

Olyan esetekben, amikor a beteg eleve vérszegény – ez leginkább előrehaladott állapotban, főleg hematológiai megbetegedésekhez társuló (örökletes haemoglobinopathiák, myelodysplasia, myelofibrosis) vastülderhelődéssel járó formákban van így – vassal kéltképző szerek adása a megoldás.

A szerek közül a deferoxamin (Desferal, DFO) a legelterjedtebb, infúzióban adható készítmény. Az alkalmazási javaslat szerint adagolása pumpában és lehetőség szerint éjszaka történjen, hogy a beteg munkájából, iskolából ne mulasszon.

Ez a gyakorlat hazánkban nem terjedhetett el, legfőképpen magas költségvonzata miatt.

A gyógyszer körülményes alkalmazása és mellékhatásai miatt nagy várakozás előzi meg a hatásosságban a DFO-t felülmúló, szájon át szedhető készítmény (deferasirox, Exjade) megjelenését. A haemochromatosisos betegek erre reményeink szerint egy-két éven belül számíthatnak.

Tekintettel arra, hogy az emberi táplálékok vastartalma különböző, a diéta lehet az a pont, ahol az érintettek tudatosan befolyásolhatják a betegség progresszióját.

A különböző húsfélések, ezek közül is a belsőségek: máj, vese, szív, valamint a vörös húsok, illetve a tenger gyümölcsei közül a kaviár és a rák tartalmaznak sok vasat. A növények közül a petrezselyem, az olajos magvak (dió, mogyoró, pisztácia, napraforgó), a száraz bab és lencse, az aszalt barack, a teafű, a spenót stb. magas vastartalommal rendelkeznek. Ezen táplálékok és a fentiek alapján az alkohol kerülése javasolható.

A betegek diétáját érdemes tudatosítani, a vastartalom alapján összeállítani. A gyomorsav lekötése is segíthet a vasfelszívódás megakadályozásában.

UTÓSZÓ

2007-ben bejegyzésre került a Hemokromatózis Betegek Egyesülete (HBE), mely az Európai Betegszervezet (EFAPH) részeként évente kétszer (tavasszal és ősszel) tartja összejövetelét a III. Sz. Belgyógyászati Klinikán. Ilyen alkalmakkor a Novartis (DFO, Exjade gyártó cég) és az egészségbiztosító képviselői is meghívást kapnak. A betegségről, az új kezelési lehetőségekről és tudományos eredményekről, valamint a diétáról esik szó.

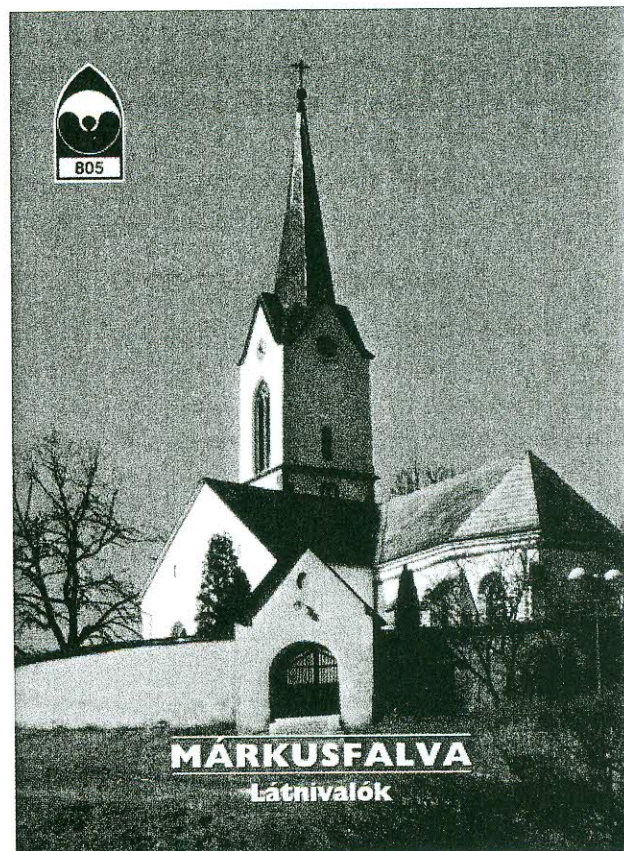
A honlapon (www.european-haemochromatosis.eu) megtekinthetők a szervezettel kapcsolatos információk és a bejelentkezés módja.

Tekintettel arra, hogy a haemochromatosisos betegek családtagjaiban a daganatos megbetegedések száma álta-

lán kimutathatóan magasabb az átlagos lakosságban tapasztaltnál, a családvizsgálat, a tájékoztatás és szűrés ebben a betegcsoportban hatványozottan indokolt.

IRODALOM:

- Várkonyi J, Kaltwasser JP, Seidl C, Tordai A, Andrikovics H, Kollai G, Müzes Gy, Tulassay T, Romics L: Mellékvesekéreg csökkent működését okozó nem-HFE juvenilis hemochromatosis. *LAM* 10: 126-129, 2000
- Nemeth E, Valore E, Trrito M et al: Hcpidin, a putative mediator of anaemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 101: 2461-2463, 2003
- Horváth G, Dávid K: Vastárolási betegség. *Orv. Hetil.* 145: 1979-1984, 2004
- Donovan A, Andrews NC: The molecular regulation of iron metabolism. *Hematology J.* 5: 373-380, 2004
- Frachini M, Veneri D: Iron overload and hematologic malignancies. *Hematology J.* 5: 381-383, 2004
- Abonyi M, Lakatos P: A haemochromatosis kezelése. *Orv. Hetil.* 146: 137-139, 2005
- Camaschella C: Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 106: 371-3717, 2005
- Várkonyi J: Vastülderhelődés tegnap, ma, holnap. *Hematol. Transzfúziol.* 39: 71-72, 2006
- Beutler E: Hemochromatosis: genetics and pathophysiology. *Ann. Rev. Med.* 57: 331-347, 2006



Megjelent a
Tájak-Korok-Múzeumok Kiskönyvtára sorozat
805. kötete. A könyv megvásárlásáról és az egyesületről tájékozódhat a www.tkme.hu honlapon.