



Vilniaus universiteto ligoninės
SANTARIŠKIŲ KLINIKOS

Klinikinis atvejis: Hemochromatozė

Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras

Gyd. rez. Gabrielė Milaknytė



57m.



- Gretutinės ligos, alergijos, vartojami medikamentai (-);
- Alkoholio vartojimas – nevartoja nuo 2018m. 11mėn, nerūko;
- Šeimoje CD, kardiologinių, genetinių ligų nefiksuota;

2018 11 mėn.:

- Pagelto;
- Atsirado bendras silpnumas;
- Patamsėjo šlapimas;

2018 11-12 mėn. gydytas Utenos lig.



Utenos ligoninėje atlikti tyrimai/gydymas

- VEGDS: 2 opos antrum dalyje 0,8Ø ir 0,9 Ø cm; opa DŽ dalyje 0,9 Ø cm; erozinė gastropatija, stemplės venų varikozės (Fx);
- VOE: Tulžies pūslės akmenligė, nedidelis laisvo skysčio kiekis pilvo ertmėje;
- Gydymas: Caps. Omeprazoli 20mg x 2k/d; Tab. Essenciale 600mg x 3k/d; Pulv. Hepamerz 3g x 3k/d; Tab. Spirix 50mg x 1k/d;



2019 02..

Būklės pablogėjimas.

Ambulatoriškai atliktuose tyrimuose:

- BKT - netransfuzinio lygio anemija (Hgb -117 g/l), padidėjęs MCV 103 fL, ir MCH 36fL, trombocitopenija 111 x 10⁹/l, ENG - 84 mm/h;
- Biochem. tyr.: ALT - 73 U/L, AST – 174 U/L, ŠF - 179 U/l, GGT – 231 U/l, b. bilirub. 122 mkmol/l.

Hospitalizacija į VUL SK HGS.



VUL SK HGS

Nusiskundimai:

- Bendras silpnumas;
- Vangumas, greitas nuovargis;
- Pilvo apimties padidėjimas;
- Kojų tinimas;
- Gelta.



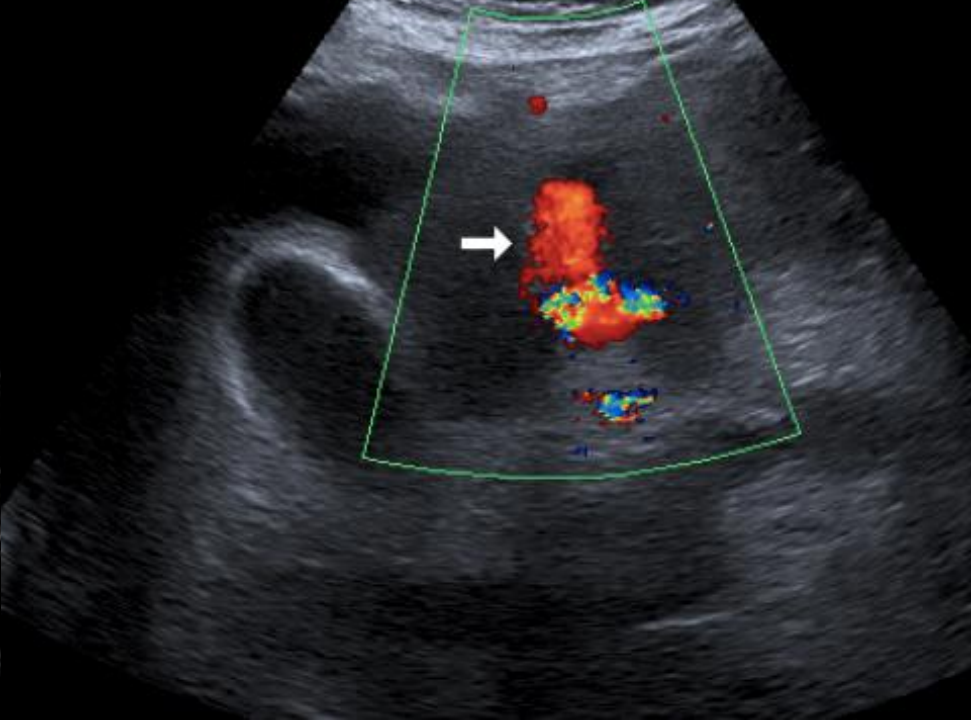
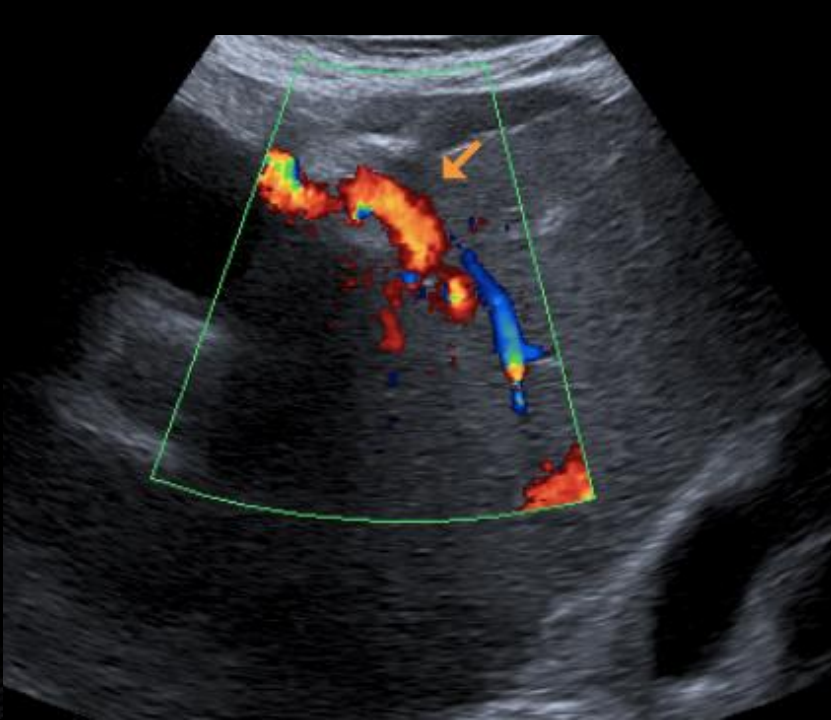
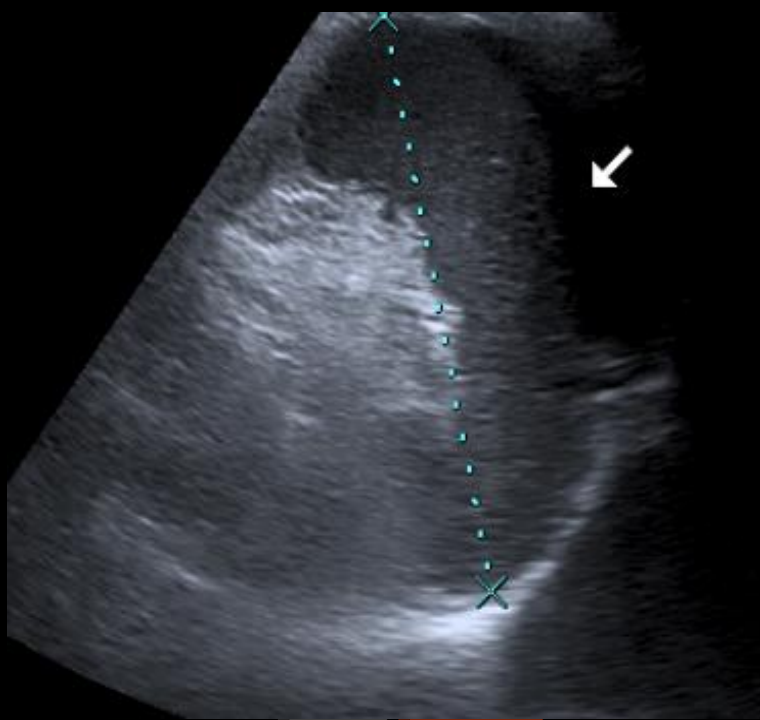
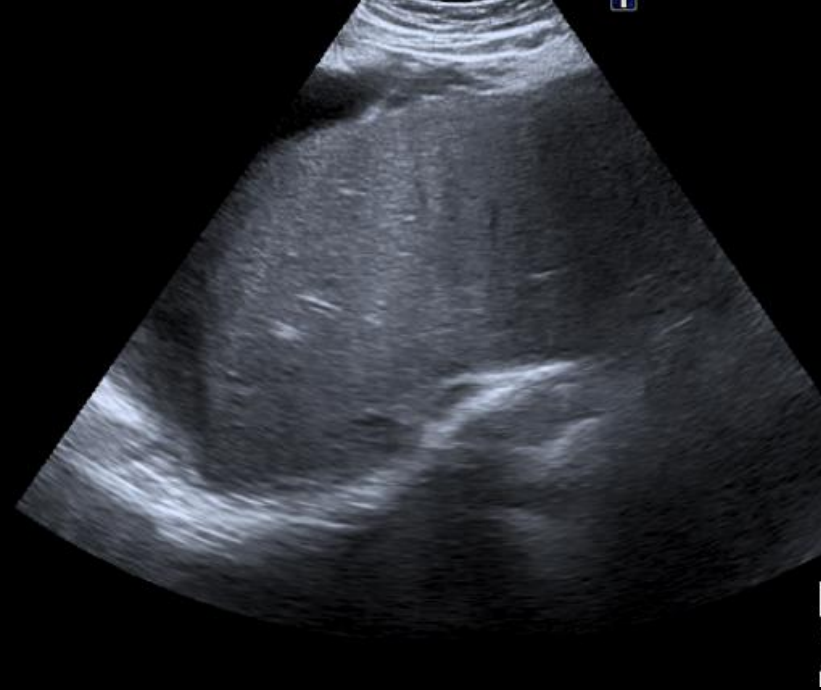


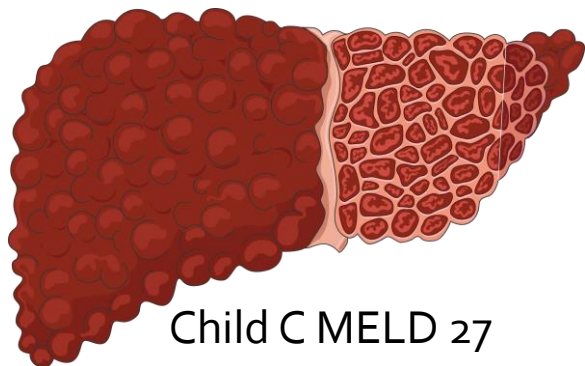
WBC (*10 ⁹ /l)	3,92
NEU (%)	67,6
LYM (%)	23,0
MON (%)	7,3
EOS (%)	1,2
BAS (%)	0,9
NRBC (x/100WBC)	0,1
NEU (*10 ⁹ /l)	2,60
LYM (*10 ⁹ /l)	0,90
MON (*10 ⁹ /l)	0,30
EOS (*10 ⁹ /l)	0,00
BAS (*10 ⁹ /l)	0,00
NRBC (*10 ⁹ /l)	0,00
RBC (*10 ¹² /l)	2,95
HgB (g/l)	114
Hct (l/l)	0,330
MCV (fl)	111,8
MCH (pg)	38,5
MCHC (g/l)	344
RDW-SD (fl)	64,8
Plt (x10 ⁹ /l)	113
MPV (fl)	7,5
Pct (%)	0,08
PDW (fl)	17,1

ADTL (silicio) (s)	50,2
SPA (%)	24
INR (Owren)	2,22
Fibrinogenas (Klauso) (g/L)	1,98

Šlapalas (mmol/l)	4,1
Kreatininas (μmol/l)	65
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	>90
Bilirubinas bendras (μmol/l)	129,5
Bilirubinas tiesioginis (μmol/l)	70,1
Bilirubinas netiesioginis (μmol/l)	59,4
Angliavandeniai	
Gliukozė(Serumas) (mmol/l)	6,07
Baltymai ir baltymų elektroforezė	
Albuminas (g/l)	20,4
CRB (mg/l)	24,2
Fermentai	
AST (GOT) (U/L)	126
ALT (GPT) (U/L)	64
Šarminė fosfatazė ŠF (U/L)	132
Gama GT (U/L)	185
Lipazė (U/L)	51
Elektrolitai	
K (mmol/l)	4,1
Na (mmol/l)	135
Cl (mmol/l)	103

HBsAg antigenas	NEIGIAMAS
HBsAg antigenas (s/co)	0,41
HCV antikūnai	NEIGIAMAS
HCV antikūnai (s/co)	0,05





Child C MELD 27

Caps. Omeprazoli 20mg x 1k/d;
Tab. Spirix 50 mg x 1k/d;
Tab. Furosemidi 20 mg x 1k/d;
Sol. Duphalac 30ml x 1k/d;
Caps. Livosil 140mg x 2k/d;
Sol. Vitacon 10mg/ml i/r;
Pulv. Ac. Folici 5 mg x 1k/d;
ŠŠP;

+

Tab. Prednisoloni 40mg/d

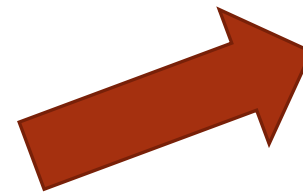


DATA	2019-02-13	2019-02-18	2019-02-21	2019-02-25
Bilirubinas Bendras	129,5 (12:30)	113,7 (08:00)	112,6 (08:15)	122,7 (08:01)
Bilirubinas Tiesioginis	70,1 (12:30)	68,5 (08:00)	66,2 (08:15)	74,0 (08:01)
Bilirubinas Netiesioginis	59,4 (12:30)	45,2 (08:00)	46,4 (08:15)	48,7 (08:01)
ASAT/SGOT	126 (12:30)	139 (08:00)	184 (08:15)	234 (08:01)
ALAT/SGPT	64 (12:30)	66 (08:00)	104 (08:15)	189 (08:01)
Protrombino aktyvumas SPA(%)	24 (12:30)	29 (08:00)	25 (09:24)	26 (10:55)



Nustatyta:

- Fe 28,4 (n:9,5-29,9 $\mu\text{mol/l}$);
- UIBC <4,5; (n:12,4 – 43 $\mu\text{mol/l}$)
- Feritinas 3977,07 (20-300 $\mu\text{g/l}$);
- Transferinas 1,22 (1,74-3,64 g/l);
- Transferino įsotinimas >86,3%.





Širdies morfometrija

KS _{sd} /KS _{indeksas}	4.6 cm	2,22 cm/m ²
TSPd/KSUSd	cm	cm
KS _{ds}	2.7 cm	
MMI		g/m ²
SSS		
DS _{sd}	3.1	
KP _{storis} /KP _{indeksas}	cm	cm/m ²
KP _{ilgis} x KP _{plotis}	6.3 x 4.2 cm	
DP _{ilgis} x DP _{plotis}	4.3 x 3.3 cm	
KP _{plotas 4ertm} /KP _{plotas 2ertm}	23.2 cm ²	22.2 cm ²
KP _{tūris} /KP _{indeksas}	69.4 ml	33.5 ml/m ²
Kylančioji Ao/Ao _{indeksas}	3.1 cm	1.5 cm/m ²
Ao _{sinusai} /Ao _{indeksas}	3.6 cm	1.74 cm/m ²

Kairiojo skilvelio sistolinė funkcija

Bendroji morfometrija: hiperkinetiška
KS IF > 70 %, Vertinta: akimi)
 Segmentinė kontrakcija: nesutrikusi

Kairiojo skilvelio diastolinė funkcija

KS prisipildymas	MV žiedo judesys	KP prisipildymas
E 0.66 m/s	E ^{med} /A ^{med} / cm/s	S + cm/s
A 0.85 m/s	E ^{lat} /A ^{lat} / cm/s	D cm/s
E/A 0.77	E/E ^{med}	a cm/s
ΔE/A _{Valsalv.}	E/E ^{lat}	T _a ms
DecT 153 ms	E/E ^{vid}	T _A ms
IVRT ms	PPK _{slėgis(Nagueh)} mmHg	T _a -T _A ms

Dešiniųjų širdies ertmių būklė

DS ertmė: neišplėsta

DS _{bazės plotis} cm	TV _{žiedo poslinkis} cm	G _{max sist} (DS/DP) mmHg
ATV _{iškėpus} cm	S ^{TV} žiedo cm/s	PA _{sistolinis slėgis} mmHg
ATV _{įkvėpus} cm	DS _{ploto frakcija} %	PA _{diastolinis slėgis} mmHg
ATV _{sukritimas} %	DP _{slėgis} mmHg	

Širdies vožtuvų būklė

Struktūriniai pakitimai: nėra

Vožtuvas (protezas)	↓ (cm)	Vožtuvo atsidarymas							Vožtuvo užsidarymas				Pastabos		
		V _{max} (m/s)	G _{max} (mmHg)	G _{vid} (mmHg)	VTI (cm)	AcT (ms)	Anga planim. (cm ²)	Anga dopl. (cm ²)	Anga indeksas (cm ² m ²)	Anga (PHT) (cm ²)	Reg. anga (cm ²)	Reg. tūris (ml)		PHT (ms)	Nesan- darumas (I-III)
AoV		1,20	5,7												
PAV		0,69	1,9		80										
MV		0,85	2,8											lokalus	
TV		0,5	1												
KSIT															

KS išstūmimo tūris/tūrio indeksas ml / ml/m² Minutinis tūris l/min Širdies indeksas l/min/m²
 KS išstūmimo laikas ms KS išstūmimo srautas ml/s

Perikardas: n. y.

Pastabos: nėra

Kabinetas: A234 Įrenginys: AURORA-003606

Išvados: Hiperkinetiška KS miokardo kontrakcija. Saikus KP padidėjimas.



Genetinio tyrimo atsakymas

Nr.	Nustatyti variantai		Genotipas**	Identifikacinis nr. (dbSNP)	Pastabos
	Pokytis pagal DNR*	Pokytis pagal baltymą*			
1.	c.76+112T>A	-	Homozigotinis (hemizigotinis)	rs2858993	<i>HFE</i> geno introno nepatogeninis variantas, retojo alelio A dažnis – 0,39.
2.	c.193A>T	p.(Ser65Cys)	Heterozigotinis	rs1800730	<i>HFE</i> geno 2-o egzono patogeninis variantas, keičiantis aminorūgščių seką. SIFT – 0,02, Polyphen – 0,968, CADD – 24,6, GERP – 2,4. Retojo alelio T dažnis < 0,01.
3.	c.340+4T>C	-	Heterozigotinis	rs2071303	<i>HFE</i> geno introno nepatogeninis variantas, retojo alelio C dažnis – 0,43.
4.	c.845G>A	p.(Cys282Tyr)	Heterozigotinis	rs1800562	<i>HFE</i> geno 4-o egzono patogeninis variantas, keičiantis aminorūgščių seką. SIFT – 0; Polyphen – 0,759; CADD – 25,5; GERP – 3,6. Retojo alelio A dažnis – 0,01.
5.	c.893-44T>C	-	Heterozigotinis	rs1800708	<i>HFE</i> geno introno nepatogeninis variantas, retojo alelio C dažnis – 0,22.
6.	c.1007-47G>A	-	Heterozigotinis	rs1572982	<i>HFE</i> geno introno nepatogeninis variantas, retojo alelio G dažnis – 0,41.



Formuluojamā kliniskā diagnozē

I tipa hemochromatozē. Aktyvi kepenų cirozē Child-Pugh C, MELD 27.
Portinē hipertenzija: splenomegalija, ascitas, portinē gastropatija. Tulžies
pūslēs akmenligē. GERL: A erozīnis ezofagīts.

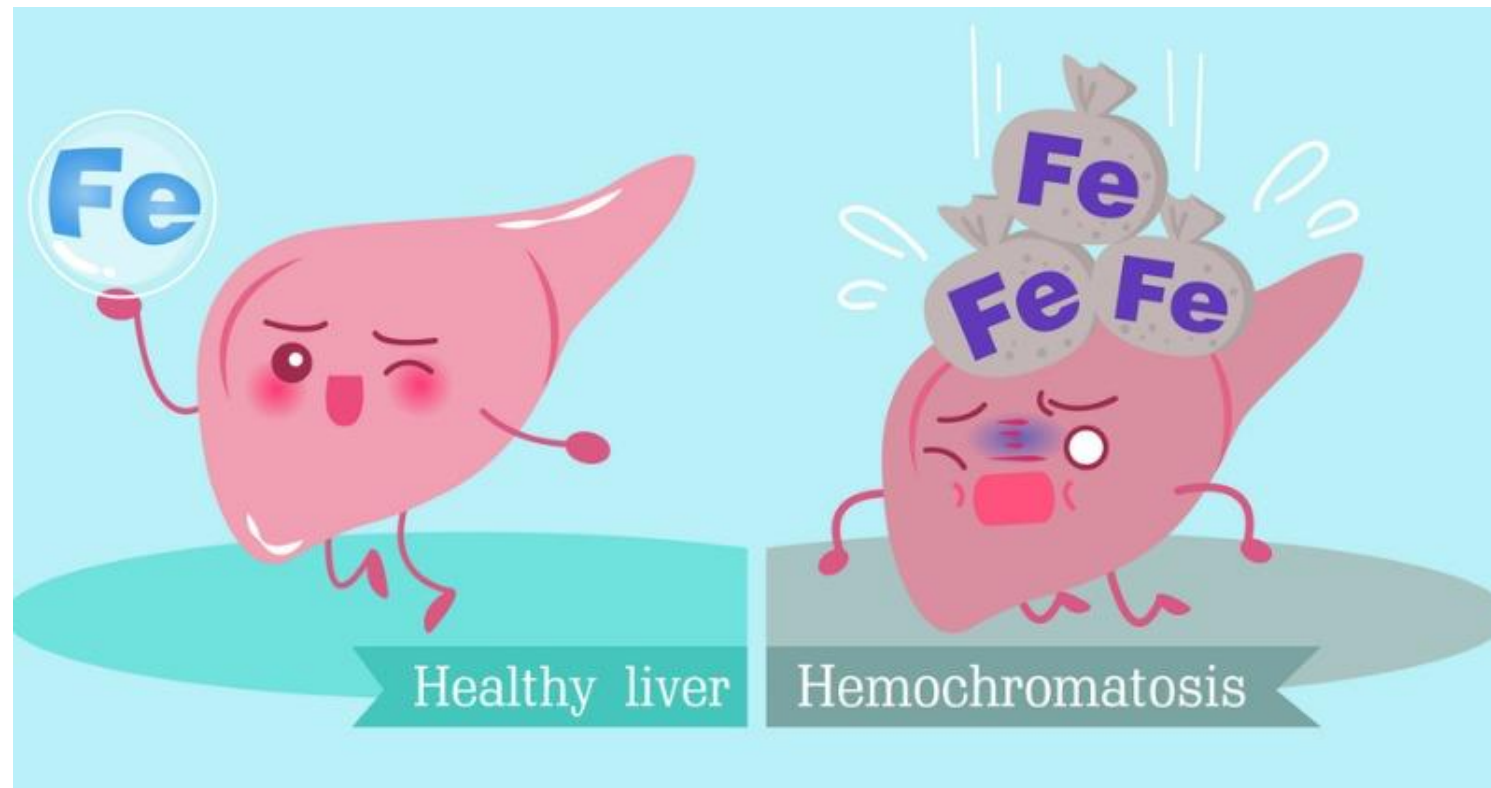


Tolimesnė eiga

- Šiuo metu pacientas tiriamas pagal įtraukimo į kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą I etapo protokolą;
- Iki šios dienos atliktos 8 flebotomijos procedūros;
- Feritinas šiuo metu: 841 $\mu\text{g/l}$



Teorinë dalis

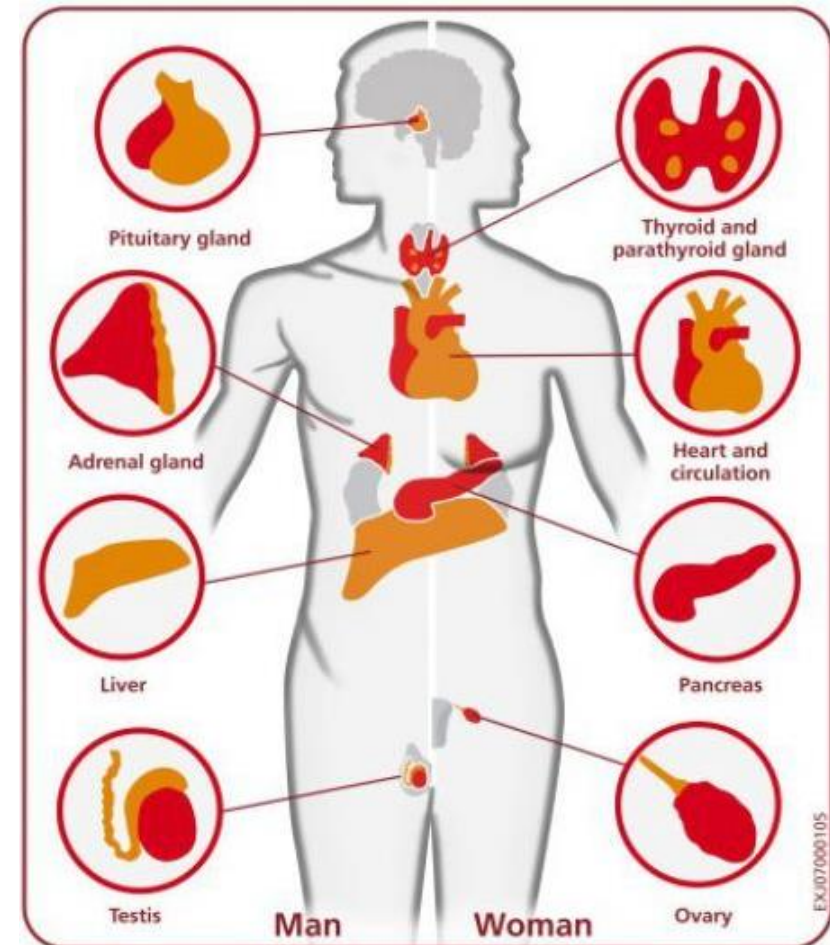




Paveldima hemochromatozė – autosominiu recesyviniu būdu paveldimas geležies apykaitos sutrikimas, lemiantis pataloginį geležies kaupimą organizme.

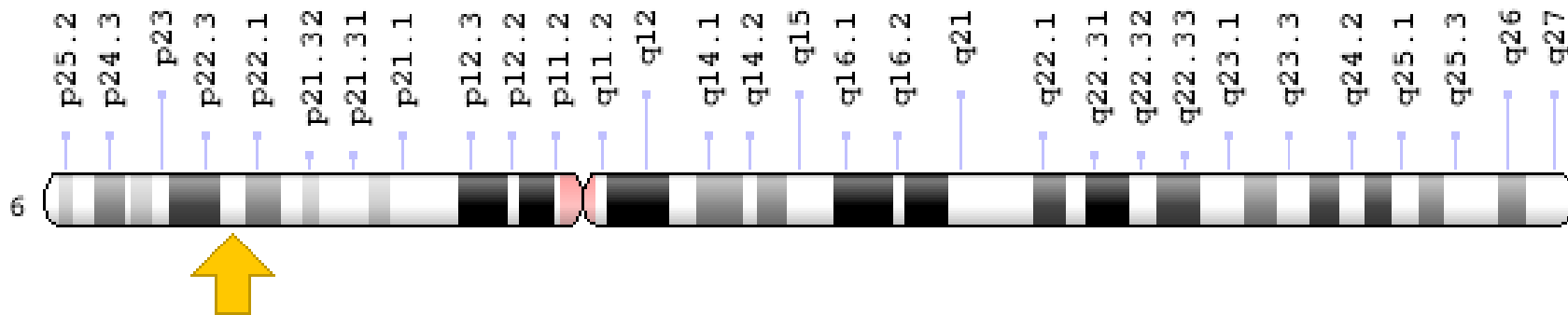
Dėl geležies pertekliaus vystosi:

- Kepenų;
- Kasos;
- Širdies;
- Sąnarių, kaulų;
- Hipofizės;
- Odos, nagų pažeidimas.





- Šios ligos priežastis yra *HFE* geno, esančio 6 chromosomos trumpajame petyje mutacija;
- Šiuo metu nustatytos 28 *HFE* mutacijos;
- Iš jų svarbiausios šios trys: **c.845G>A** (p.Cys282Tyr), c.187C>G (p.His63Asp) ir **c.193A>T** (p.Ser65Cys).





Charakteristika	Su HFE susijusi hemochromatozė. Juvenilinė hemochromatozė	A tipas Juvenilinė hemochromatozė	B tipas	Su TFR2 genu susijusi hemochromatozė	Su feroportinu susijęs geležies perteklius
Genas ir jo vieta chromosomoje	<i>HFE</i> 6p21.3	<i>HJV</i> 1q21	<i>HAMP</i> 19q13.1	<i>Tfr2</i> 7q22	SLC40A1 2q32
Geno produktas	HFE baltymas	Hemojuvelinas	Hepcidinas	Transferrino receptorius 2	Ferroportinas
Geno funkcija	Sąveika su transferino receptoriumi 2; hepcidiną moduliuojantis veikimas	Nežinoma	Enterocitų veiklos neigiama reguliacija	Geležies patekimas į hepatocitų ląsteles	Geležies transportavimas iš enterocitų, makrofagų, placentos ląstelių
Paveldėjimo būdas	Autosominis recesyvinis	Autosominis recesyvinis	Autosominis recesyvinis	Autosominis recesyvinis	Autosominis dominantinis
Organai, kuriuose kaupiasi geležis	Kepenys, endokrininės liaukos, širdis	Kepenys, endokrininės liaukos, širdis	Kepenys, endokrininės liaukos, širdis	Kepenys, endokrininės liaukos, širdis	Kepenys, blužnis
Ligos pradžia (dekada)	4 ar 5	2 ar 3	2 ar 3	4 ar 5	4 ar 5



Epidemiologija

- Dažnesnė keltų kilmės žmonėms;
- Baltaodžiams 6 kartus dažniau negu juodaodžiams;
- $V > M$ 1.8:1 - 3:1;
- Pasireiškimas: vyrams ~ 51m.; moterims ~ 66m.;
- Juvenilinė ~ 10-30m.;
- Naujagimystėje pasireiškusi hemochromatozė lemia ankstyvą mirtį.



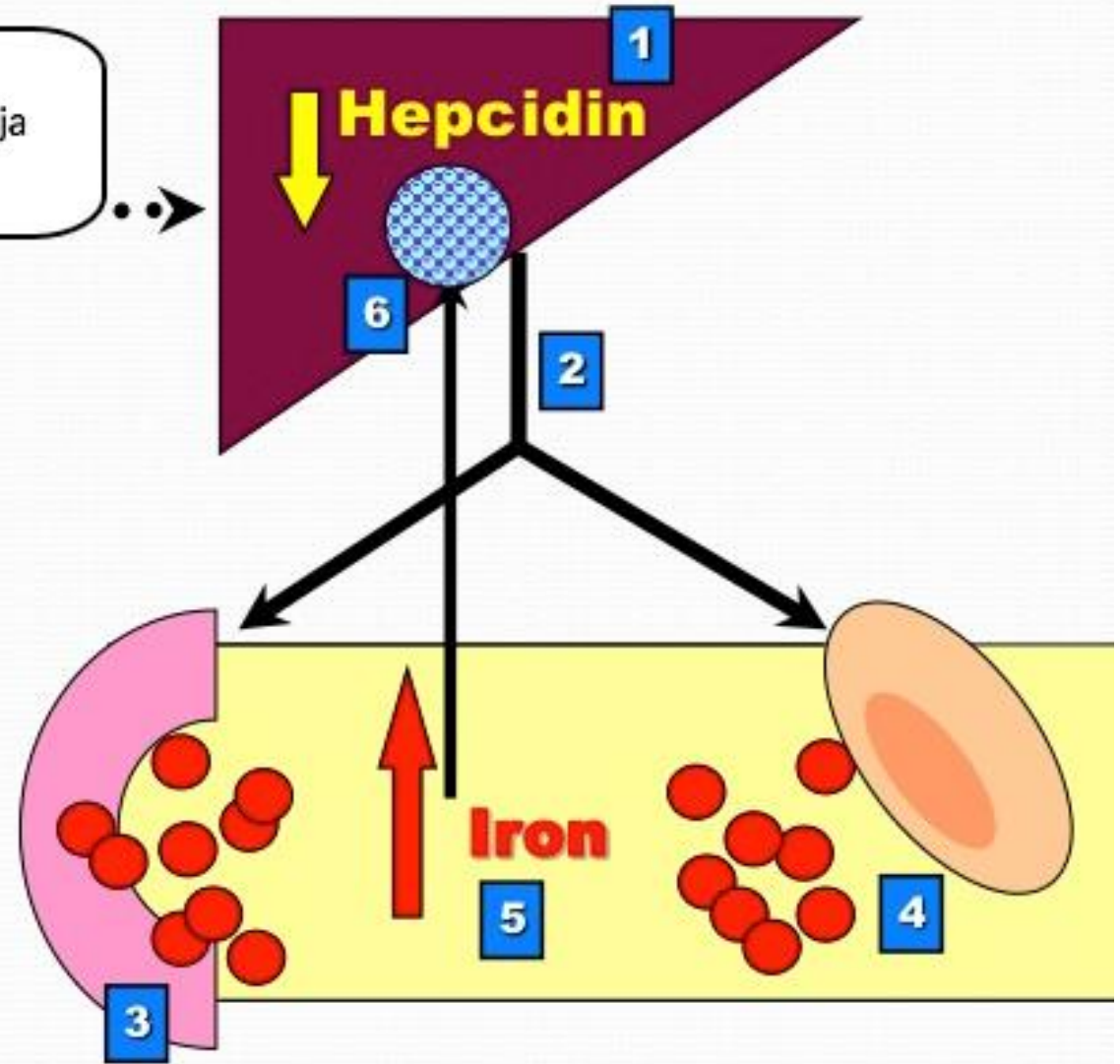
HFE geno mutacijos Lietuvoje

HFE geno mutacijos	Dažnis proc. (95 proc. PI)
c.845G>A (p.Cys282Tyr)	2,6 (1,88-3,26)
c.187C>G (p.His63Asp)	15,9 (14,33-17,51)
c.193A>T (p.Ser65Cys)	1,9 (1,33-2,53)



- 1** HFE mutacija sumažina hepcidino sintezę kepenyse
- 2** Pagrindiniai hepcidino sumažėjimo taikiniai: DŽ ir blužnis
- 3** Didėja geležies absorbcija dvylikapirštėje žarnoje
- 4** Didėja geležies patekimas į bendrąją kraujotaką iš blužnies
- 5** Plazmoje padidėja geležies koncentracija
- 6** Geležies perteklius kaupiasi organų parenchimoje - audinių pažeidimas, fibrogenzė

HFE mutacija



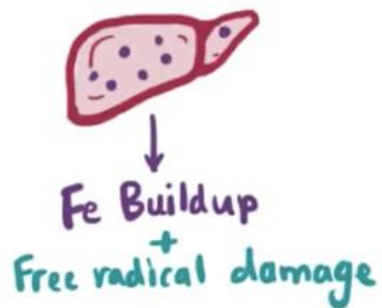


HEMOCHROMATOSIS

EXTRA IRON $\xrightarrow{\text{DEPOSITS IN}}$ ORGANS + TISSUE
 \downarrow DAMAGED

COMPLICATIONS

LIVER



CIRRHOSIS + \uparrow cancer

PANCREAS



- Type I Diabetes mellitus (beta islet cells)
- Malabsorption (exocrine pancreas)

SKIN



\uparrow BRONZE PIGMENT

HEART



myocardium

\downarrow CARDIOMYOPATHY

\downarrow Arrhythmias

GONADS

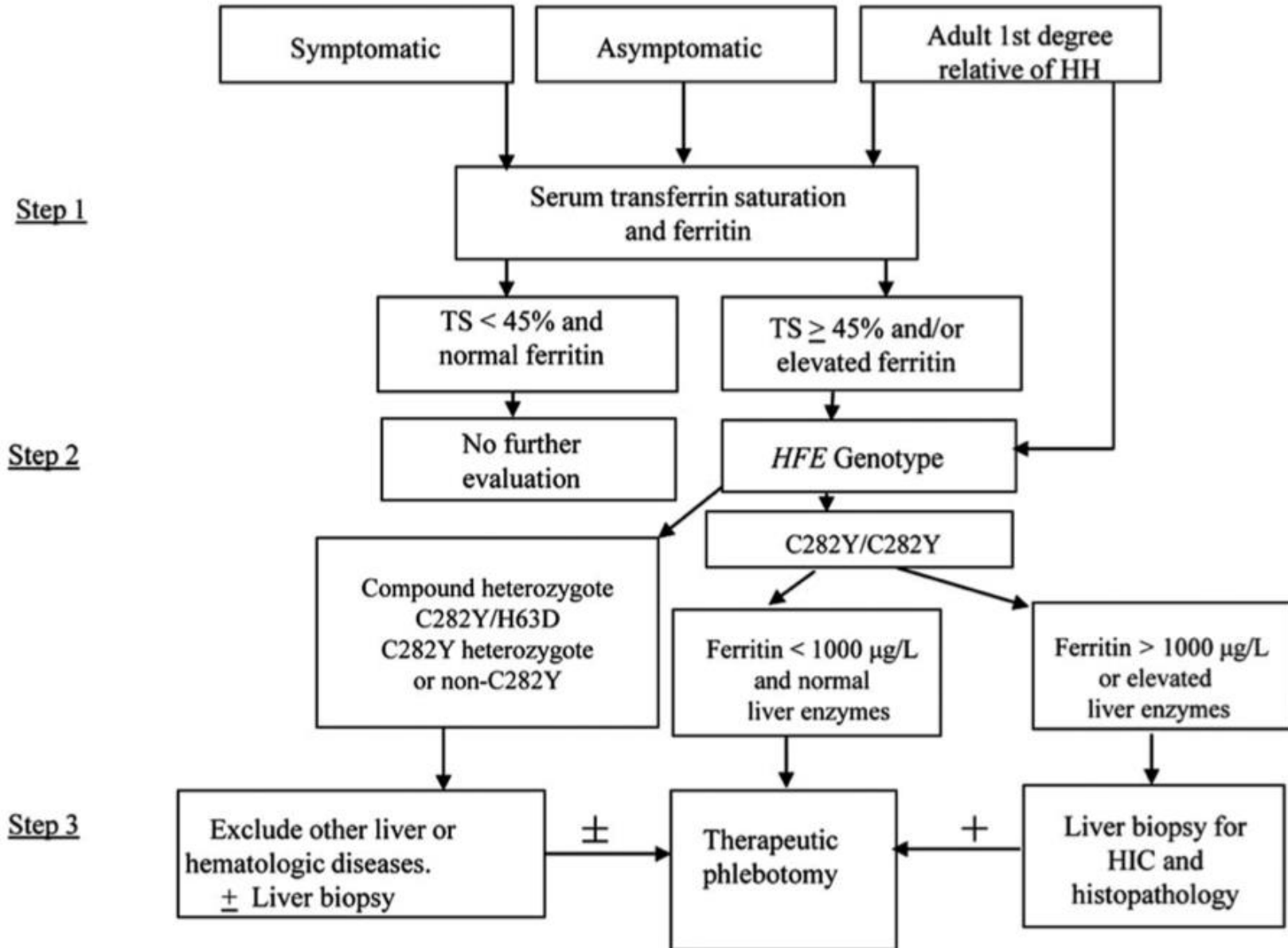
- Amenorrhea — women
- Testicular atrophy — men

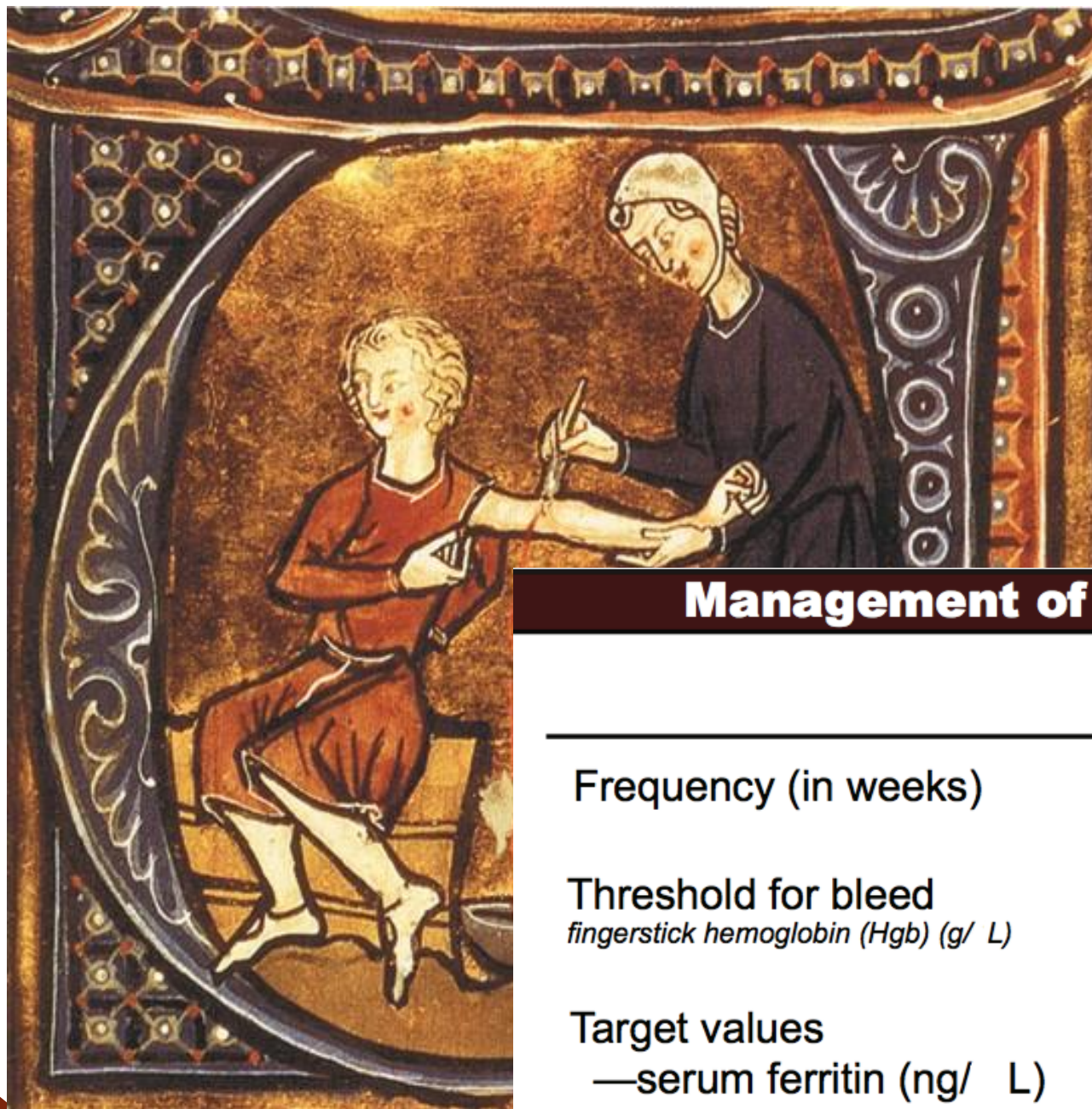
JOINTS

- Degenerative Joint disease



Target Population





Management of Phlebotomy Therapy

	induction	maintenance
Frequency (in weeks)	1-2	8-20
Threshold for bleed <i>fingerstick hemoglobin (Hgb) (g/ L)</i>	12.5	12.5
Target values		
—serum ferritin (ng/ L)	50-75	50-150
—TS% (transferrin-iron saturation percentage)	<40%	<40%



Medikamentinis gydymas

Pacientams, kuriems flebotomija yra kontraindikuotina arba jie netoleruoja šio gydymo metodo taikomas medikamentinis gydymas – chelatais.

- Deferaziroksas;
- Deferipronas;
- Deferoksaminas.



Ortotopinė kepenų transplantacija

Indikacijos:

- Galutinės stadijos kepenų liga;
- Dekompensuota KC;
- HCC;



DO YOU HAVE THE "VIKING GENE"?

