



Hereditární Hemochromatóza (HHC)

Hereditární hemochromatóza (HHC; OMIM 235200) je dědičná porucha metabolismu železa, projevující se střádáním železa v játrech, pankreatu, srdci, kloubech a hypofyze. Neléčená HHC může končit fatálně cirhózou, primárním hepatomem, diabetem nebo kardiomyopatií. Toto onemocnění postihuje 1 z 200- 400 osob.

V současné době je známo nejméně 5 forem tohoto onemocnění:

1. typ HFE1 – klasická hemochromatóza, mutace v genu HFE
2. typ HFE2A, HFE2B – juvenilní hemochromatóza, mutace v genech pro hemojuvelin (HJV) a hepcidin (HAMP)
3. typ HFE3 – mutace v genu TfR2 pro transferrinový receptor 2
4. typ HFE4 – mutace v genu SLC10A1 pro ferroportin1
5. typ HFE5 – mutace v genu H-ferritin

Klinický projev HHC je ovlivněn mnoha faktory, jak genetickými, tak i negenetickými (věk, pohlaví, dietní přísun železa, alkohol, infekce atd). Časně příznaky jsou nespecifické: únavnost, slabost, bolest kloubů, srdeční palpitace, a bolesti břicha. K příznakům plně vyjádřené choroby patří kožní hyperpigmentace, artritida, cirhosa, diabetes, chronická bolest břicha, chronický únavový syndrom, letargie, hypopituitarismus, hypogonadismus se ztrátou libida, kardiomyopatie, primární hepatokarcinom a zvýšené riziko některých infekcí (GIT). Prvním znamením při objektivním vyšetření je hepatomegalie. Při diagnóze je u 20-60 % nemocných již přítomna cirhóza. Hepatocelulární karcinom byl příčinou 30-45 % úmrtí nemocných s HHC. U všech pacientů s hepatocelulárním karcinomem je HHC přítomna u 11-15 %. Symptomy se obvykle objevují mezi 40.- 60. rokem života, u žen vzhledem k menstruačním ztrátám později. Choroba u mužů se projevuje častěji hepatopatií. U žen je to spíše chronická únava, artralgie a pigmentace. Neléčená HHC obecně snižuje délku života. Hlavním faktorem závažnosti onemocnění je vznik jaterní cirhózy. K té se často přidružuje diabetes. Zdá se, že úspěšné snížení obsahu železa je spojeno se zlepšením prognózy.

Typ HFE1

Hereditární hemochromatóza typu I je nejčastější typ onemocnění s autozomálně recesivním typem dědičnosti, které je způsobeno mutacemi v genu HFE. Gen HFE je lokalizován na krátkém raménku chromosomu 6 (6p21.3). Signifikantně jsou s HHC asociovány tyto alelické varianty



genu HFE (z dosud 37 popsaných): C282Y, H63D a S65C, které jsou označovány jako kauzální mutace. V případě negativního nálezu pro tyto kauzální mutace může být pacient nosičem některé ze vzácných mutací genu HFE (V53M, V59M, P160delC atd.).

Produkt HFE genu – protein HFE – je transmembránový protein asociovaný s beta2-mikroglobulinem. Normální HFE protein se váže s transferinovým receptorem a 5-10x redukuje jeho afinitu k transferinu – hlavnímu transporteru železa. HFE protein je exprimován buňkami duodenálních krypt a svou asociací s transferinem reguluje vstřebávání železa.

Vyšetřované mutace v HFE genu:

- **C282Y** – **majoritní** mutace bělošské populace – průměrná populační frekvence **homozygotů** pro tuto mutaci se uvádí 0,4 % (**1 : 250**) a u **heterozygotů** 8-10 % (~**1 : 10**), mutace je asociována s vážnými fenotypovými projevy, homozygotita (mutace je přítomna na obou alelách genu) je přítomna u 52-96 % klinicky diagnostikovaných pacientů s HHC. Mutace vzniká záměnou Guaninu(G) za Adenin (A) v nukleotidové pozici 845 HFE genu (c.845G>A). Výsledkem je záměna aminokyseliny cysteinu (Cys, C) za tyrosin (Tyr, Y) v pozici 282 HFE proteinu (C282Y).
- **H63D** – frekvence **heterozygotů** v evropské populaci je 22 % (**1 : 4**), mutace je asociována s mírnějšími fenotypovými projevy, 5 % pacientů s HHC jsou složeni heterozygoti C282Y/H63D a 1,5 % jsou homozygoti nesoucí pouze mutaci H63D. Mutace vzniká záměnou Cytosinu (C) Guaninem (G) na 187. nukleotidové pozici HFE genu (c.187C>G). Výsledkem je náhrada histidinu (His, H) aspartátem (Asp, D) na pozici 63 HFE proteinu (H63D)
- S65C – mutace je asociována s mírnějšími fenotypovými projevy, nalezena v 8 % případů HHC u nichž nebyla zjištěna mutace C282Y ani H63D. Mutace vzniká záměnou Adeninu (A) za Thymin (T) v nukleotidové pozici 193 HFE genu (c.193A>T), což má za následek náhradu aminokyseliny serinu (Ser, S) cysteinem (Cys, C) v proteinové pozici 65 HFE genu (S65C)
- V53M
- V59M
- H63H
- Q127H
- P160delC (478delC)
- E168Q
- E168X
- W169X
- Q283P

Typ HFE3

Hereditární hemochromatóza typu 3 (OMIM 604250,604720) je spojena s mutacemi v genu pro transferinový receptor 2 TfR2 a jedná se o dědičné autozomálně recesivní onemocnění.

Mutace v tomto genu nalézáme u pacientů s hemochromatózou, kterých nebyly prokázány mutace v HFE genu. Tento gen je lokalizován na chromosomu 7 v oblasti q22. Produktem genu je transferinový receptor 2, který má 48% shodu s transferinovým receptorem a je schopen vázat transferin.



Role tohoto proteinu není zcela objasněna, nicméně se předpokládá účast na regulaci homeostázy železa. Díky alternativnímu sestřihu existují dvě formy tohoto proteinu α a β . Produkt genu *Tfr2* je převážně exprimován v játrech, forma také ve slezině, žaludku, svalech, prostatě a mononukleárech periferní krve. Forma je slabě exprimována ve většině tkání.

Klinický projev HFE3 je shodný s klasickým typem hemochromatózy.

Populační frekvence mutací není dosud přesně známa.

Vyšetřované mutace v *TfR2* genu:

- E60X
- M172K
- Y250X
- AVAQ594-597del (12nukleotidová delece v exonu16, ztráta 4 aminokyselin)

Typ HFE4

Hereditární hemochromatóza typu 4 (OMIM 606069, 604653) je onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti, které je způsobeno mutacemi v genu *SLC40A1*. Tento gen je lokalizován na chromosomu 2 v oblasti q32 a kóduje protein ferroportin 1. Ferroportin 1 je exprimován v basolaterálních membránách zralých střevních enterocytů, v bazální membráně syncytiotrofoblastu placenty, v makrofázích, Kupfferových buňkách jater a v dřeni sleziny. Ferroportin 1 se účastní transportu železa ze střeva do séra, z matky na fetus a recyklace železa z opotřebovaných erytrocytů zpět do séra. Pacienti s tímto typem onemocnění mají často vysokou hladinu ferritinu v séru a normální saturaci transferrinu. Železo se ukládá převážně v jaterních makrofázích, v některých případech v hepatocytech. Často se také u pacientů projeví příznaky hraniční anémie. Pacienti s HFE typu 4 neodpovídají dobře na léčbu flebotomií. Populační frekvence mutací není známa.

Vyšetřované mutace v *SLC40A1* genu:

- N144H
- V162del

Detekce mutací v genech HFE, *TfR2*, *SLC40A1*

- principem detekce mutací spojených s rozvojem hereditární hemochromatózy je multiplex polymerázová řetězová reakce s následnou reverzní hybridizací – kit Haemochromatosis StripAssay ATM (ViennaLab)

Materiál pro vyšetření:

- 5 ml venózní krve odebrané do EDTA (krev s heparinem nelze použít!), označené štítkem se jménem a datem narození
- vyzolovaná DNA rozpuštěná ve vodě nebo TE pufru, řádně označená alespoň 2 identifikačními symboly (jménem + rodným číslem pacienta)
- příložená žádanka specifikující druh požadovaného vyšetření a obsahující nezbytné údaje o pacientovi a informovaný souhlas pacienta s požadovaným vyšetřením



Transport vzorků do laboratoře:

Zajištěn svozem CGB laboratoře a.s. [Více info zde...](#)

Délka trvání vyšetření a způsob vydání závěrečné zprávy:

- požadované vyšetření a vydání závěrečné zprávy je realizováno do 7-10 pracovních dnů po převzetí vzorku
- v případě vzorku s označením STATIM je vyšetření a vydání závěrečné zprávy provedeno do 2-3 pracovních dnů po převzetí vzorku
- závěrečné zprávy o výsledku jsou z laboratoře zasílány písemně pouze zadavateli vyšetření – lékaři, oprávněnému indikovat vyšetření