ИДИОПАТИЧНА ХЕМОХРОМАТОЗА

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус)

Хемохроматозата представлява абнормно натрупване на желязо в паренхимните органи, причиняващо тяхното увреждане. Обикновенно с термина "хемохроматоза" се означава вродената, идиопатична хемохроматоза (ИХХ), за която се отнасят настоящите алгоритми. Вторичната хемохроматоза (или хемосидероза) е придобита в хода на други заболявания (хронични хемолитични анемии, сидеробластна анемия, състояния свързани със значителен парентерален прием на железни препарати, множество кръвопреливания и др.).

ИХХ се предава автозомно-рецесивно. Специфичният за населението на Западна и Северна Европа мутирал ген (HFE, който е свързан с главния HLA комплекс и чиято точкова мутация при ИХХ е Cys 282 Tyr) е относително рядък за България. Генетичните отклонения, водещи по-често до ИХХ у нас още не са установени. Липсват надеждни данни за честотата на ИХХ в България. Социалната значимост на заболяването се обуславя от това, че то се развива клинически в трудоспособна възраст и води до ранна инвалидизация и преждевременна смърт. Често е развитието на първичен чернодробен рак, което би могло да се предотврати от своевременно лечение.

Анамнестични критерии за диагнозата на ИХХ.

Оплакванията се появяват обикновено между 30 и 50-годишна възраст. Най-честите от тях са отпадналост, ставни болки и сексуални нарушения (импотенция, загуба на либидо, менструални смущения.).

Клинични критерии за диагнозата на ИХХ.

Най-честите находки са хепатомегалия, кожна хиперпигментация и артрит. Налице са следните синдроми: хронично прогресиращо чернодробно увреждане; захарен диабет; кардиомиопатия; полиартрит; други ендокринни нарушения.

- Синдром на хронично чернодробно увреждане. Установява се при всички нелекувани болни. Степента на увреждането варира от лека начална фиброза (установена биопсично) до тежка декомпенсирана цироза. Винаги е налице хепатомегалия. Често има тежест и тъпи болки в дясното подребрие. Болният се оплаква от слабост и сънливост. При вече развила се цироза може да има и спленомегалия. От чернодробните лабораторни показатели най-често леко до умерено са увеличени аминотрансферазите. Хипоалбуминемия и хипербилирубинемия се наблюдават при напреднали цирози.

Особено важни за диагнозата са промените свързани с нарушената обмяна на желязото.Установява се хиперсидеремия. Насищането на трансферина е над 60% при мъже и 50% при жени, като в повечето случаи стойностите са над 70%. Коефициентът на насищане на трансферина представлява съотношението между серумното желязо и ОЖСК (в μmol/l) изразено в процент. Феритинът в серума е силно повишен и обикновено надхвърля 1000 ng/ml.

Като "златен стандарт" за диагнозата на ИХХ се приема извършването на чернодробна биопсия с определяне концентрацията на желязо в черния дроб, хистологично локализиране на железните отлагания и уточняване степента на фиброзата. Концентрацията на желязото в черния дроб при ИХХ винаги надвишава 70 mmol/g сухо тегло (нормално до 25 mmol). Като полезен критерий се използва т. нар. чернодробен железен индекс, който представлява аритметичното съотношение между желязната концентрация (mmol/g сухо тегло) и годините на болния. При ИХХ този индекс е по-висок от 1,9. Общото количество отложено желязо в черния дроб варира между 5 и 20g. Тъй като за сега у нас не се извършва химическо определяне на желязото в чернодробен биоптат, решаваща е хистологичната оценка на неговите отлагания след оцветяване по Perls. При ИХХ желязото се натрупва главно в хепатоцитите и жлъчните епителии и доста по-малко в Купферовите клетки. Отлаганията са най-обилни в перипорталните хепатоцити и намаляват в посока към централната вена. Степента на чернодробната фиброза подчертано корелира с тази на сидерозата. Последната е най-изразена при напреднала цироза.

При болни от ИХХ с цироза развитието на първичен рак на черния дроб е много често, като в туморната тъкан не се отлага желязо.

- Захарен диабет. Начални нарушения в глюкозния толеранс и повишена инсулинова резистентност се доказват още в прециротичния стадий. Захарен диабет се установява у над 70% при болните от ИХХ с оформена цироза и у по-малко от 20% при останалите.
- Кардиомиопатия. Среща се по-рядко отколкото диабета, но е честа причина за смъртност при ИХХ. Първоначално електрокардиографски се установяват нисък волтаж и неспецифични промени в ST и T. По-чести са предсърдните тахиаритмии, следвани от камерни екстрасистолии и тахикардии. С напредването на

ИХХ се развива дилатираща кардиомиопатия. Ехокардиографски се установяват увеличение на лявата камера и нарушение в систолната й функция.

• Полиартритен синдром. Установява се у между 15 и 60% от новодиагностицираните болни с ИХХ. Най-често се засягат метакарпофалангеалните и проксималните интерфалангеални стави, следвани от колената, ходилата, китките, гърба и врата.

• Други ендокринни нарушения.

Импотентност и загуба на либидо се откриват у между 12 и 40% от новодиагностицираните мъже с ИХХ. Наличието и на диабет допринася за тези нарушения. При жените може да има менструални смущения, достигащи до аменорея.

При ИХХ се срещат и хипер- или хипотиреоидизъм.

Протичане, диагноза и диференциална диагноза на ИХХ.

Нелекуваната ИХХ прогресира до цироза и смърт от нейните усложнения или от първичен чернодробен рак. Друга причина за смъртността е дилатиращата кардиомиопатия. Заболяването има подобен изход и при късно започнало лечение.

Диагнозата се поставя от гастроентеролог в регионалната МБАЛ въз основа на гореспоменатите клинични синдроми и нарушената обмяна на желязото. Сигурна диагноза се поставя след извършване на чернодробна биопсия с оцветяване за желязо. При неясни случаи или невъзможност да се извършат някои изследвания болният се насочва към университетска гастроентерологична клиника.

Наложителна е диференциалната диагноза с вторична хемосидероза и други хронични чернодробни увреждания.

• Вторична хемосидероза. Развива се при други състояния, водещи до повишено отлагане на желязо като хронични хемолитични анемии, сидероакрестични анемии, продължително парентерално (и дори орално) лечение с железни препарати, множество кръвопреливания и др. За разлика от ИХХ, пункционно-биопсично се установява, че желязото е отложено главно в Купферовите клетки, а не в хепатоцитите.

• Други хронични чернодробни увреждания. При алкохолна чернодробна болест и хронични вирусни хепатити може да има вторично отлагане на желязо в черния дроб, но такова не се натрупва в другите органи, засегнати при ИХХ. Промените в насищането на трансферина и серумния феритин са по-слабо изразени.

При хронични вирусни хепатити може да се установят повишение на желязото, насищането на трансферина и феритина в серума без пункционно-биопсични данни за чернодробна сидероза.

Диференциалната диагноза при цирози в терминален стадий с повишено серумно желязо е трудна, тъй като е възможно чернодробният железен индекс да бъде по-висок от 1,9 и хистологично да се установят железни отлагания без да има ИХХ. Още по-затруднена е диференциалната диагноза, когато чернодробната биопсия е противопоказна (коагулационни нарушения, тромбоцитопения). Генетични изследвания за доказване на ИХХ засега у нас не се извършват.

Лечение на ИХХ.

Масивните кръвопускания са основната терапия при ИХХ. При новодиагностицираните болни се пускат по 500ml веднъж (или дори 2 пъти) седмично в продължение на 1 до 2 години. При едно кръвопускане се изчерпват около 250mg желязо. Ежеседмичното им извършване се прекратява след достигане съответното трайно снижение на някой от следните показатели: хемоглобин - под 110g/l, хематокрит - под 0,35, феритин - под 20ng/ml. След това се преминава на поддържащо лечение, състоящо се в няколко кръвопускания годишно. Броят им се определя от стойностите на фенотипните показатели при ИХХ в серума - желязо, насищане на трансферина и феритин. Те трябва да се поддържат в референтни (а още по-добре в долногранични) стойности. Кръвопусканията се извършват във вътрешното отделение на регионалната МБАЛ. За да се избегне рискът от анемия, хипоалбуминемия и хипотензивни прояви, необходимо е да се изготви карта за предварителни изследвания при системно лечение с кръвопускане. В приложение е представен образец от такава карта. При невъзможност да се изследват някой от показателите на тази карта болният се насочва към университетска гастроентерологична клиника.

Прогнозата при започващо лечение на ИХХ зависи от степента на развитие на чернодробната фиброза. При болни без значителна фиброза лечението с кръвопускания води практически до нормална продължителност на живота. Ако няма противопоказания (анемия, хипоалбуминемия, асцит), кръвопусканията се прилагат и при оформена вече цироза. Тогава нейното развитие се забавя. При варици на хранопровода се наблюдава намаление на техния размер и по-рядко кървене.

Кръвопусканията водят до подобряване и на диабета,особено, ако той още не е инсулинозависим. Благоприятно се повлиява и кардиомиопатията, особено, ако дилатацията не е трайно оформена.

Артритът, сексуалните нарушения и тиреоидните аномалии не се подобряват от кръвопусканията.

При противопоказания за кръвопускания (анемия, хипоалбуминемия) се провежда лечение с Desferal. Той се прилага като продължителни, 10-12 часови подкожни вливания с инфузионна помпа в дневна доза 20-50 mg/kg. Възможни са локални възпаления на мястото на инфузиите, ототоксичност, ретинотоксичност и развитие на катаракта.

Лицата с ИХХ, особено тези с цироза, трябва системно да се подлагат на ехографски контрол (или да се изследва а-фетопротеинът) с оглед ранното откриване на първичен чернодробен рак.

Диабетът, кардиомиопатията, полиартритът и сексуалните нарушения, в зависимост от тяхната изразеност, се лекуват със стандартните за тях терапии.

Информация за болните и поведение при техните роднини-генни носители.

На болните трябва да се обясни същността на заболяването и необходимостта от системни кръвопускания, вкл. тяхната безвредност. Трябва да се осъществи ранното откриване на заболяването у тези от децата им, които са генни носители. Тъй като засега генетични изследвания за ИХХ у нас не се извършват, нужно е да се проследяват системно фенотипните серумни показатели - желязо, насищане на трансферина и феритин. При съответни отклонения трябва да се извърши чернодробна биопсия. Дори при начални сидероза и фиброза се провежда лечение с кръвопускания.

КАРТА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ С КРЪВОПУСКАНИЯ

I. Необходими показатели и минималните им стойности, позволяващи започване на системно лечение с кръвопускания:

Показатели	**Минимална стойност**
Артериално налягане	14,6 кРа (=110mm живак) систолично
Хемоглобин	120 g/l
Еритроцити	4,0 x10^{12}/l MCV 80 fl
Левкоцити	3,5 x10^{9}/l
Тромбоцити	100 x10^{9}/l
Серумно желязо	10,2 μmol за мъже и 9,2 μmol за жени
Насищане на трансферина	20 %
Серумен албумин	35 g/l

Забележка: По-ниски от горепосочените стойности на хемоглобина, еритроцитите и MCV при лица със сигурно доказана хетерозиготна β-таласемия не са противопоказание за започване на лечение с кръвопускания, ако то е необходимо.

II. Проследявани показатели в хода на лечението със системни кръвопускания.

1. При всички болни непосредствено преди всяко кръвопускане се измерва артериалното налягане. Минималната стойност, позволяваща кръвопускане е 14,6 кРа (=110mm живак) систолично. При понижение се поставя подкожно Effortil или друг аналептик, за да се достигне горната стойност. При по-изразена хипотензия кръвопускането се отлага за няколко дни, през които се назначава съответна терапия с аналептеци.

2. При долногранични стойности на някои от лабораторните показатели, установени преди започване на лечението, наложително е контролирането им 1-2 дни преди всяко кръвопускане. При всички болни показателите в т.I се контролират през 4-6 кръвопускания. В хода на лечението е допустимо извършването на кръвопускане при следните стойности:

Показател	**Минимална стойност**
Хемоглобин	110 g/l
Еритроцити	3,8 x10^{12}/l
Левкоцити	3,5 x10^{9}/l
Тромбоцити	80 x10^{9}/l
Серумно желязо	10 μmol за мъже и 9 μmol за жени
Насищане на трансферина	15 %
Серумен албумин	34 g/l