

NAŠE SKÚSENOSTI LIEČENIA HEMOCHROMATÓZY DESFERRIOXAMÍNOM B

Pplk. MUDr. Ján LÁNGOŠ, mjr. MUDr. Rudolf ROSINA,
MUDr. Tomáš LIPŠIC, MUDr. František TOMÍK, CSc.,
pplk. MUDr. Pavol VENCEL, Ing. Pavol BLAŽÍČEK,
MUDr. Juraj HORAN

Interné oddelenie vojenskej nemocnice v Bratislave
(náčelník pplk. MUDr. J. Langoš)

Klinika hematológie a transfúzie krvi v Bratislave
(prednosta doc. MUDr. M. Hrubisko, CSc.)

Ústav patologickej anatómie OÚNZ v Trnave
(prednosta MUDr. F. Tomík, CSc.)

Venované k šesťdesiatinám gen. MUDr. J. Smrčku

Hemochromatóza (Hch), nazývaná tiež idio-
patická, primárna, kongenitálna, familiárna Hch,
pigmentová cirhóza, bronzový diabetes, je choro-
ba, pri ktorej sa nadmerne ukladá železo najmä
v pečeni, pankrease, myokarde, endokrinných
orgánoch a koži (Buja a Roberts, 1970;
Filo, 1927; Kent a Popper, 1968; Mac
Donald, 1967; Žuffa a Horvath, 1967;
Spellberg, 1969; Nowotny, 1967; Wein-
traub, 1966). Klinicky sa prejavuje hlavne cir-
hózou pečene, cukrovkou, sexuálnou hypoplá-
ziou, zlyhávaním myokardu a hneudou pigmentá-
ciou pokožky.

Hch treba odlíšiť od hemosiderózy (Hs), kto-
rej synonyma sú sekundárna, transfúzna, exo-
genná Hch, vzhľadom na ich odlišnú patogené-
zu, prognózu a terapeutický postup. U Hs sa že-
lezo uskladňuje v nadmernom množstve v retiku-
loendoteliálnych bunkách sleziny, kostnej drene
a v Kupfferových bunkách.

Zlepšenie diagnostických možností hepatál-
nych ochorení uľahčuje stanoviť správnu diag-
nózu a odhaliť Hch, ktorá sa nie celkom opráv-

nene považuje za zriedkavé ochorenie (Nowotny, 1967). Novšie terapeutické možnosti zlep-
šili klinický stav a prognózu chorých. Ako dô-
kaz toho uvádzame výsledky liečenia u troch
našich pacientov sledovaných 6 mesiacov až 10
rokov.

Vlastné pozorovanie

1. M. T., 50ročný garážmajster, bol v roku 1968
liečený na infekčnú žltáčku. V roku 1960 bola
pri probatórnej laparotómii vo vzorke pečene
zistená Hch. V roku 1963 bola zistená cukrovka,
pre ktorú dostával 60 j. inzulínu denne. Od roku
1964 do roku 1970 sa liečil intermitentne Desfe-
ralom (Desferrioxamínom B). V roku 1967 ustú-
pila pigmentácia pokožky a jeho subjektívny
stav sa zlepšil. Dávky inzulínu bolo možné zní-
žiť na 40 j. Interdepu.

Kontrolná biopsia pečene vykazuje miernu fib-
rózu a siderózu pečenej aj Kupfferových bu-
niek. Klinický a laboratórny nález uvádzame na
tab. 1.

Tabuľka 1

Klinické a laboratórne príznaky u pacientov s hemochromatózou

	F. M.		M. D.		M. T.	
	Pred liečbou	Počas liečby za 3. mesiace	Pred liečbou	Počas liečby za 2. roky	Pred liečbou	Počas liečby za 10 rokov
SUBJEKTÍVNE OBTIAŽE						
Slabosť	+++	+	++	—	++	+
Únavnosť	+++		++	—	++	+
Dýchavica	++			—		—
Dyspeptické obtiaže	+++	+	+++	+	+++	+
Vypadávanie vlasov	+	—		—		—
FYZIKÁLNY NÁLEZ						
Pigmentácia pokožky	+++	+	++	+	++	—
Ochlpenie	Normál	Normál	Normál	Normál	Normál	Normál
Hepatomegalia	++++	++	++	—	+++	+
Splenomegalia	+	—	—	—	+	—
LABORÁTORNE VÝSLEDKY						
Punkcia pečene	Pozit.	Pozit.	Pozit.	Pozit.	Pozit.	Pozit.
FeS	250γ %	240γ %	230γ %	114γ %	225γ %	188γ %
Saturácia Fe	100 %	70 %	100 %	79 %	100 %	83 %
Krvný obraz	Normál	Normál	Normál	Normál	Normál	Normál
Vonkajšia pankreat. sekrécia	Normál	—	—	—	—	—
Glykemická krivka	Normál	Normál	Normál	Normál	Diabet. typ	Diabet. typ
Hepatálne testy	Pozit.	±	+	Normál	++	+
EKG	Patolog.	Normál	Normál	Normál	Normál	Normál

2. M. D., 37ročný zvérač, bol v roku 1966 liečený na infekčnú žltáčku. Pri biopsii pečene zistená Hch. Liečil sa Desferalom dva roky. Pri kontrolnom vyšetrení v roku 1970 sa cítil dobre. Histologický nález na pečeni v roku 1966 vykazuje fibrózne rozšírenie a cípovité pretiahnutie portálneho priestoru, ktorý je mierne guľatobuňne infiltrovaný. Prevažne na periférii lalôčkov väčší počet hepatocytov a Kupfferových buniek obsahuje hrdzavo žltý pigment. Pearlsovou reakciou sa pigment farbí modrozelené.

Opakované biotické vyšetrenie odhaľuje hemosiderín na periférii lalôčkov pečene s pozitívnu Pearlsovou reakciou.

Klinické a laboratórne výsledky sú na tab. 1.

3. F. M., 57ročný železničný robotník, prijatý na naše oddelenie v roku 1969 pre dýchavicu a dyspeptické ťažkosti. Pije pol litra bieleho vína denne, preparáty železa neužíval, ani transfúziu krvi nedostal. Objektívne je nápadná bronzovo-hnedá pokožka. Na pľúcach niet známok stázy, akcia srdca pravidelná, nezrýchlená. Pečeň je 10 cm pod rebrovým oblúkom tuhá a hladká.

Histologický nález na pečeni vykazuje difúznú prestavbu pečenej parenchýmy. V histiocytoch väziva aj v pečenej parenchýme Kupfferových buniek sa nachádza veľké množstvo hnedožltého pigmentu dávajúceho pozitívnu Pearlsovú reakciu. Portálne priestory javia výraznú fibrózu, prakticky bez zápalového infiltrátu. Epitel žľúčkových žliazok a histiocyty väziva obsahujú hemosiderín. Pri kontrole po polročnej liečbe Desferalom je nález na pečeni bez podstatných zmien. Aj epitelie zachyteného žľúčovodu obsahujú hemosiderín.

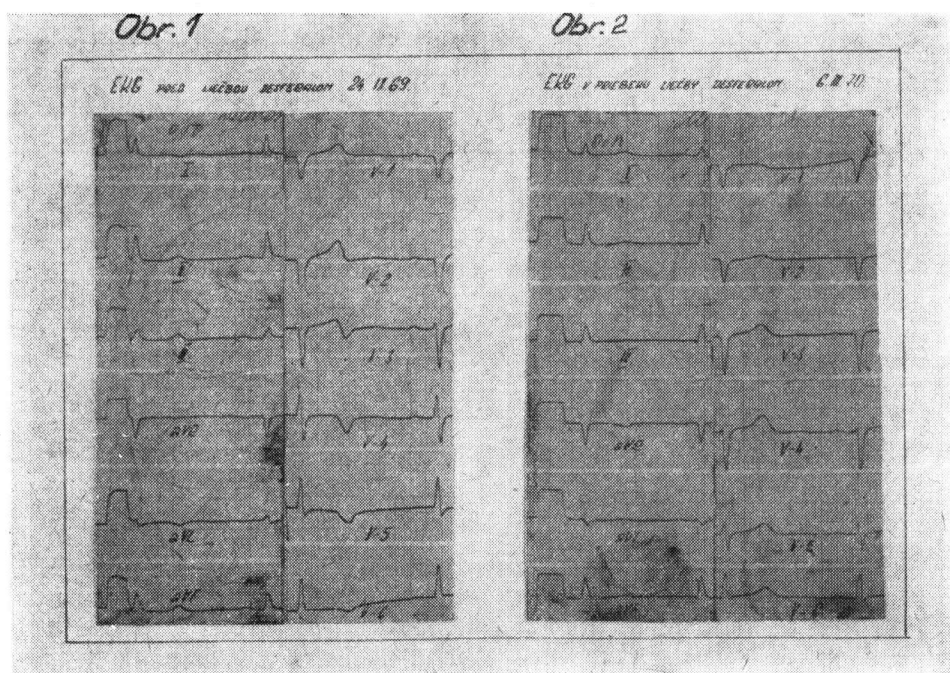
Ekg krivka vykazuje pred liečením poruchu v repolarizačnej fáze a v priebehu liečenia sa normalizovala (obr. 1, 2). Ostatné laboratórne a klinické príznaky sú na tab. 1.

V punktáte kostnej drene je 7 % hemosideroblastov. Pred podaním Desferalu pacient vylučoval okolo 200 gamma železa močom za 24 hodín. Po podaní Desferalu vylúčil 4660 gamma za 24 hodín.

Diskusia

Liečenie Hch má byť komplexné (tab. 2). V prvom rade sa musí zamerať na odstránenie prebytočného železa z organizmu. Klasický spôsob patogenetickej terapie sú venepunkcie. Týždenne sa odoberá chorému 500 až 1000 ml krvi až po vznik ľahkej anémie a pokles plazmatického železa na normálne hodnoty. Crosby (1958) odoberal až 1500 ml krvi týždenne. Na dosiahnutie liečebného úspechu treba odobrať asi 40 litrov krvi, teda liečba trvá skoro dva roky. Po dosiahnutí liečebného úspechu treba udržiavať hemoglobín na hodnotách 10 až 11 g na 100 ml krvi venepunkciami podľa potreby (Brodanová a Hoenig, 1969; Spellberg, 1969). Dobré liečebné výsledky dosiahol Crosby (1958), Davis a Arowsmith (1953), Fryd a Knobel (1970), Knauer a spol. (1965), Schnack (1966), Weintraub a spol. (1966), Williams a spol. (1969).

Výhodou tohoto liečebného spôsobu je, že je lacný. Nie je vhodný u pokročilých pečenej cirhózy, lebo organizmus sa ochudobňuje o bielkoviny v krvi, keď už u väčšiny pacientov býva



Obráz 1, 2

Ekg krivka pacienta F. M. pred liečením a po liečení Desferalom

Tabuľka 2

Schéma liečenia hemochromatózy

I. PATOGENETICKÉ:	
1. Venepunkcie	
2. Cheláty	a) Desferal Per os Parenterálne b) Versenol c) Penicilamín
3. Kombinácia venepunkcie	+ cheláty
II. SYMPTOMATICKÉ:	
— Cirhóza pečene:	Pokoj (vitamíny, diéta, diuretika)
— Diabetes mellitus:	Diéta, inzulín, vitamíny
— Srdcová nedostatočnosť:	Pokoj, kardio-tonika, diuretika, diéta
— Endokrinné poruchy:	Hormóny
III. VŠEOBECNÉ:	
— Obmedziť prísun Fe (potrava, lieky)	
— Zákaz alkoholu	
— Vylúčiť železné jedálne nádoby	
— Dostatočný prívod bielkovín a vitamínov	

vyvinutá hypoproteinémia. Pri anémii sú venepunkcie nepoužiteľné.

Novší spôsob vyplavovania železa z organizmu je pomocou chelátov. Najúčinnější z nich je Desferal. Podáva sa intravenózne alebo intramuskulárne. Perorálna aplikácia má sporný účinok. Denná dávka je 500 až 1200 mg. Väčšie vyplavovanie železa sa pozoruje, ak sa denné množstvo lieku rozdelí na dve až tri dávky (Dowženko a spol., 1967; Moeschlin a Schneider, 1963; Nowotny, 1967; Wöhler, 1963; 1967). Neskoršie možno dennú dávku znížiť a Desferal aj niekoľko dní v týždni vynechať. Je netoxický. Jeho nevýhodou je, že je drahý, ale je vhodný aj u pokročilých cirhóz pečene a anémií.

Ostatné cheláty (Versenol, Penicilamín, EDTA, BAL) sú menej účinné a v praxi sa málo používajú.

Sťaženie rezorpcie železa z tráviaceho traktu Desferalom má pochybnú cenu.

Hch sa často lieči kombináciou venepunkcií s Desferalom.

Symptomatická liečba je taká istá, aká býva u týchto syndrémov bez Hch.

Medzi všeobecné zásady liečenia Hch patrí obmedzenie prívodu železa potravou alebo liekmi. V praxi je ťažko dodržať diétu s nízkym obsahom železa. Podávanie fosfátov je málo efektívne. Extrakty pankreasu znižujú rezorpciu železa z čreva (Brodanová a Hoenig, 1969).

Samozrejým má byť zákaz alkoholických ná-

pojov, najmä červeného vína, ktoré obsahuje veľa železa (Perman, 1967). Bielkovinám v strave sa pripisuje protektívny vplyv na pečennový parenchým.

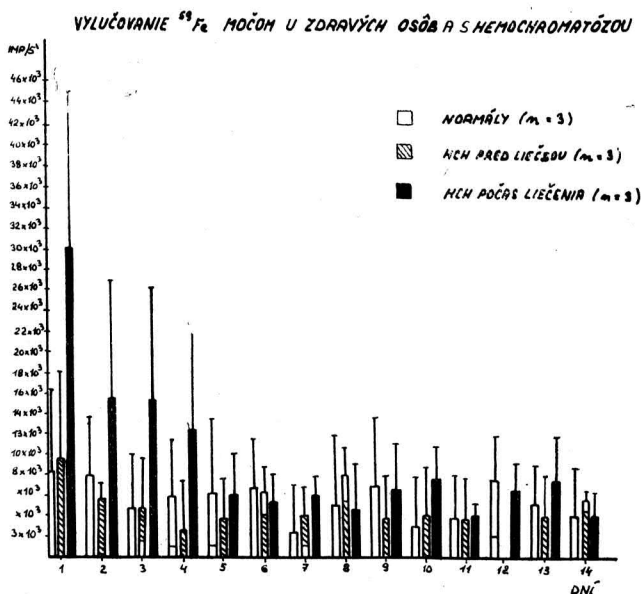
Liečebný účinok sa najbežnejšie kontroluje stanovením väzobnej kapacity železa v sére. Je to hrubá metóda a má len orientačnú cenu. Presnejšie možno hodnotiť účinky liečenia stanovením železa močom za 24 hodín chemicky alebo radiologicky (graf. 1). Vplyv liečby na pečeň, slezinu, kostnú dreň sa dá sledovať pomocou ^{59}Fe . Ak zrovnáme vychytávanie ^{59}Fe pečeňou, slezinou, kostnou dreňou a výdaj erytrocytov na perifériu pred začiatkom liečby a v priebehu podávania Desferalu (graf 2, 3), našli sme zhodne s literárnymi údajmi (Fixa a spol., 1967; Vaňásek a spol., 1963) pokles akumulácie ^{59}Fe nad pečeňou, ale jej zvýšenie nad slezinou a os sacrum a normalizovaný výdaj erytrocytov na perifériu.

Najobjektívnejší spôsob posúdenia výsledku liečby je porovnanie bioptických vzoriek pečene pred liečbou a v priebehu liečby. U našich pacientov nedošlo k podstatnejším zmenám v histologickom náleze na pečeni. Pečeň je posledný orgán, ktorý sa zbavuje prebytočného železa (Nowotny, 1967). Subjektívne obtiaže sa zmiernili alebo vymizli. Fyzikálne a laboratórne príznaky sa zlepšili alebo normalizovali (tab. 1). Počas liečenia Desferalom zvýšila sa exkrécia železa močom (graf 1) a zlepšila sa ferokinetika (graf 2, 3).

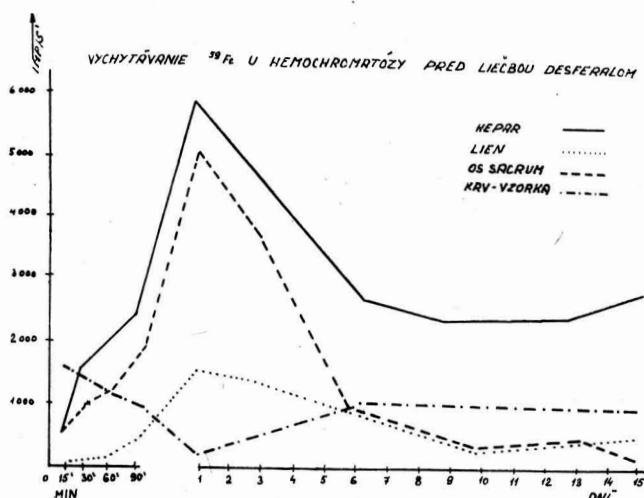
Úspech liečenia závisí od štádia choroby, kedy sa stanovila diagnóza, od množstva odstráneného železa a superponovaného alkoholického poškodenia pečene (Powell, 1970).

Ak sa liečenie preruší, dochádza opäť k nadmernému ukladaniu železa v organizme. Tak si vysvetľujeme patologický histologický nález u našich dvoch pacientov, ktorí boli dlhšie sledovaní.

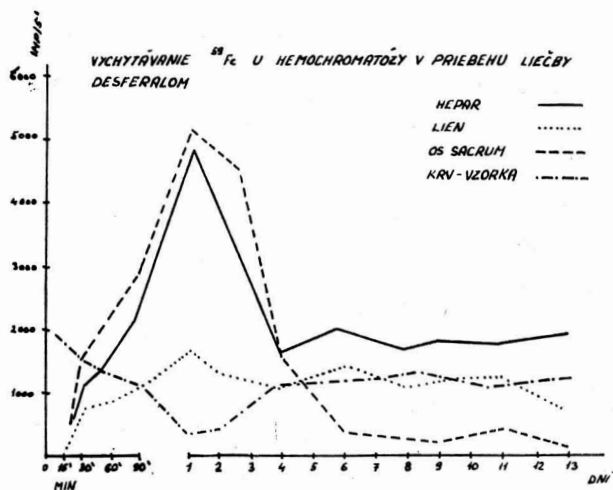
Graf 1



Graf 2



Graf 3



Liečenie venepunkciami, Desferalom alebo ich kombináciou zlepšuje klinický stav a prognózu chorého. Mnohí autori prinášajú dôkazy pre familiárny výskyt Hch (Brodanová a Hoenig, 1969; Nowotny, 1967; Schnack, 1966; Sinniah, 1969; Vaňásek a spol., 1963; Weintraub a spol., 1966; Wöhler, 1967). Sledovaním príbuzných možno rozpoznať Hch vo včasnom štádiu a tým predísť ireverzibilným zmenám na orgánoch, najmä na pečeni.

Súhrn

Referuje sa o troch pacientoch s hemochromatózou liečených Desferalom za obdobie 6 mesiacov až 10 rokov. U všetkých došlo k zmierneniu alebo vymiznutiu príznakov. Množstvo hemosiderínu v pečeni ostalo bez podstatných zmien a fibrózne zmeny v pečeni sa nezmenili ani u pacienta sledovaného a liečeného intermitentne 10 rokov.

Liečenie Desferalom je účinné, bez rizika pre pacienta a vhodné najmä u hypoproteinémie, ktorá zvykne sprevádzať pokročilejšiu cirhózu pečene. Jeho nevýhodou je, že je drahé. Liečba venepunkciami je lacná, ale nehodí sa u pokročilých cirhóz a anémii.

Včasná diagnóza a liečba môže predísť invalidizácii chorého alebo aj jeho príbuzných.

Literatúra

1. Brodanová, M., Hoenig, V.: Metabolizmus železa u jaterných chorôb. Vydanie 1. Praha, SZN 1969, s. 103.
2. Buja, L. M., Roberts, W. C.: Iron in the Heart. Etiology and Clinical Significance. Amer. J. Med., 51, 1971, č. 2, s. 209—221.
3. Crosby, W. H.: Treatment of Haemochromatosis by Energetic Phlebotomy. One Patient's Response to the Letting of 55 Liters of Blood in 11 Months. Brit. J. Haemat., 4, 1958, č. 1, s. 82—88.
4. Davis, W. D., Arrowsmith, W. R.: Treatment of Hemochromatosis by Massive Venesection. Ann. intern. Med., 39, 1953, č. 10, s. 723—734.
5. Dowženko, A. Jr., Marecik — Piasecka, G., Patynicko, Z.: Przypadek hemochromatozy leczony Desferrioxaminom. Pol. Tyg. lek., 32, 1967, č. 18, s. 678—679.
6. Filo, E.: Diabetes bronzé. Bratisl. lek. Listy, 7, 1927, č. 6, s. 585—598.
7. Fixa, B., Komárková, O., Vaňásek, J., Šmíd, A., Neruda, O., Pazderka, J.: Vliv Desferrioxaminu B na metabolismus železa sledovaného pomocou ^{59}Fe u nemocného s idiopatickou hemochromatózou. Čs. Radiol., 20, 1966, č. 2, s. 84—88.
8. Fryd, C. H., Knobel, B.: Primary Hemochromatosis in a Premenopausal Woman. Israel J. Med. Sci., 6, 1970, č. 1, s. 44—48.
9. Kent, G., Popper, H.: Liver Biopsy in Diagnosis of Hemochromatosis. Amer. J. Med., 44, 1968, č. 6, s. 832—841.
10. Knauer, C. M., Gamble, C. N., Monroe, L. S.: The Reversal of Hemochromatotic Cirrhosis by Multiple Phlebotomies. Report of a Case. Gastroenterology, 49, 1965, č. 12, s. 667—671.
11. MacDonald, R. A.: Hemochromatosis. Postgrad. Med., 41, 1967, č. 1, s. 56—62.
12. Moeschlin, S., Schnider, U.: Treatment of Primary and Secondary Hemochromatosis and Acute Iron Poisoning with a New Potent Iron Eliminating Agent (Desferrioxamine B). New Engl. J. Med., 269, 1963, č. 11, s. 57—66.
13. Nowotny, P.: Hämosiderosen und idiopathische Hämosiderosen. Z. ges. inn. Med., 22, 1967, č. 24, s. 799—806.
14. Perman, G.: Hemochromatosis and Red Wine. Acta med. Scand., 182, 1967, č. 3, s. 281—284.
15. Powell, L. W.: Changing Concepts in Haemochromatosis. Postgrad. med., J., 46, 1970, č. 534, s. 200—209.
16. Schnack, H.: Zur Diagnostik und Therapie pathologisch vermehrter Eisendepots: Idiopathische Hämosiderose. Wien. med. Wschr., 78, 1966, č. 10, s. 166—172.
17. Sinniah, R.: Environmental and Genetics Factors in Idiopathic Hemochromatosis. Arch. intern. Med., 124, 1969, č. 5, s. 455—460.
18. Spellberg, M. A.: Treatment of Hemochromatosis. Amer. J. Gastroent., 51, 1969, č. 6, s. 516—522.
19. Vaňásek, J., Šmíd, A., Mazák, J., Mateja, F., Neruda, O., Pazderka, J.: Příspěvek k posuzování vývoje hemochromatózy. Vnitřní lék., 9, 1963, č. 11, s. 1073 až 1082.
20. Weintraub, L. R., Conrad, M. E., Crosby, W. H.: The Treatment of Hemochromatosis by Phlebotomy. Med. Clin. N. Amer., 50, 1966, č. 6, s. 1579—1590.
21. Williams, R., Smith, P., Spicer, E. J. F., Barry, M., Scherlock, S.: Venesection Therapy in Idiopathic Hemochromatosis. Quart. J. Med., 38, 1969, č. 148, s. 1—8.
22. Wöhler, F.: The Treatment of Haemochromatosis with Desferrioxamine. Acta Haemat., 30, 1963, č. 8, s. 65—87.
23. Wöhler, F.: Therapieergebnisse bei Behandlung primärer und sekundärer Hämosiderosen mit Desferal. Blut, 15, 1967, č. 1, s. 33—42.
24. Žuffa, M., Horvath, A.: K problematike hemochromatózy. Lek. Obzor, 16, 1967, č. 2, s. 79—83.