

Název vyšetření: Hemochromatóza - porucha metabolismu železa - detekce mutací C282Y, H63D a S65C v genu pro HFE

Popis:

Hereditární hemochromatóza (HCH) je v kavkazské populaci velmi běžné dědičné onemocnění s autozomálně recesivním typem dědičnosti s prevalencí 1 z 200 až 1 z 500. Je charakterizována zvýšenou absorpcí železa z dvanácterníku s následným zvýšeným ukládáním železa v nejrůznějších parenchymatických tkáních, jako jsou játra, srdce, slinivka břišní, hypofýza, klouby a pokožka. Nadměrné ukládání železa v těchto orgánech vede k poškození jejich struktury a funkce. Klasickými příznaky je kožní hyperpigmentace, diabetes mellitus a hepatomegalie. Další klinické příznaky zahrnují bolesti břicha, abnormální jaterní testy, hepatocelulární karcinom, kardiomyopatie, poruchy převodního systému srdečního, hypogonadismus, hypotyroidismus, impotence a artopatie.

Objev kandidátní genu HFE v roce 1996 znamenal průlom v pochopení podstaty tohoto onemocnění. Gen HFE se nachází na 6. chromozómu (6p21.3) v blízkosti HLA komplexu. Gen HFE kóduje bílkovinu o velikosti 343 AMK. Protein HFE se exprimuje v kryptických buňkách dvanácterníku ve spojení s β 2-mikroglobulinem a transferinovým receptorem TfR, se kterým protein HFE tvoří komplex. Protein HFE usnadňuje absorpci železa a v komplexu s TfR působí jako senzor zásob železa v těle. Zvýšené zásoby železa a následující nárůst železa ve formě transferinu vede ke zvýšené absorpci železa. Následně enterocyty migrující do vrcholků střevních klků regulují produkci transportéru železa DMT1 tak, že se snižuje jeho množství. Tím se snižuje absorpce železa ze stravy. Tento proces je obrácený při nedostatku železa, kdy se naopak zvyšuje syntéza DMT1, a tím dochází také ke zvýšené absorpci železa z potravy.

Mutace v genu HFE může významně poškodit TfR zprostředkovanou absorpci železa vázaného na transferin do buněk, čímž vzniká falešný signál o údajných nízkých zásobách železa. Zdánlivý nedostatek železa v buňkách střeva má tak za následek zvýšenou expresi transportéru iontů železa DMT-1, čímž se absorpce železa ve střevě významně zvyšuje.

V genu HFE bylo několik jednobodových mutací, přičemž s hemochromatózou jsou nejčastěji spojovány dvě tyto mutace. Jednou z nich je záměna cysteinu na místě 282 za tyrosin (C282Y) a druhou záměna histidinu v pozici 63 za kys. asparagovou (H63D). Alelová frekvence C282Y se v kavkazské populaci pohybuje kolem 6,3%, přičemž přibližně u 10 % lidí z bělošské evropské populace se vyskytuje jako heterozygot. Více než 80% pacientů s typickými příznaky dědičné hemochromatózy jsou homozygoti pro C282Y. Alelová frekvence H63D je v kavkazské populaci přibližně 16%. S výskytem této mutace je však spojována spíše mírnější forma hemochromatózy. Asi u 25% evropské populace se vyskytuje v heterozygotním stavu, avšak vážnější fenotypový projev hemochromatózy je spojován s formou smíšeného heterozygota C282Y/H63D. Jako možné příčiny spíše mírnějších forem hemochromatózy byly nedávno identifikovány další mutace v genu pro HFE, jako jsou S65C (Ser65Cys), G93R (Gly93Arg), I105T (Ile105Thr), T281K (Thr281Lys).

Jednotky: -

Referenční hodnoty:

Negat. - negativní = nemutovaný homozygot = *wild type* = wt / wt;

Heteroz. – heterozygot = wt / mut;

Homozyg. - mutovaný homozygot = mut / mut;

Odběr:

- Nesrážlivá periferní krev, zkumavka s protisrážlivou látkou K₃EDTA nebo citrátem sodným
- Odebraný biologický materiál je třeba skladovat při 4–8 °C, pokud není bezprostředně po odběru zaslán do laboratoře. Za těchto podmínek je možné uchovávat biologický materiál 7 dnů.
- Pokud se předpokládá delší uskladnění biologického materiálu před odesláním do laboratoře, je vhodné odebraný biologický materiál zamrazit.
- Krev nesmí být odebrána do heparinu!
- Pro molekulárně genetické vyšetření stačí jedna malá zkumavka krve (2 ml).
- Odběr není třeba provádět na lačno!

Biologický materiál: nesrážlivá periferní krev

Provádí se: 1x týdně

Doba odezvy: 7 pracovních dnů