

Béta-thalassaemia, B₁₂-vitamin-hiány és társuló komplementmediált hemolízis

Pethő Ákos Géza dr.¹ ■ Nagy Zsófia Flóra dr.¹ ■ Mezei Zoltán András dr.²
Takács István dr.¹ ■ Demeter Judit dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Közleményünkben egy 67 éves férfi beteg esetét mutatjuk be. A beteget gyengeség és ismételt szédülés miatt vettük fel Klinikánkra. Laborvizsgálatai súlyos microcytás vérszegénységet jeleztek, emiatt a felvételt követő napokban 6 egység választott vértranszfúziójára szorult. Betegünknel a kivizsgálása során béta-thalassaemia minor igazolódott, melyhez súlyos B₁₂-vitamin-hiány is társult. Meglepő módon a B₁₂-vitamin-hiánnyal párhuzamosan komplement mediálta autoimmun hemolízisre utaló laboreltéréseket is észleltünk. A beteg vérképe a B₁₂-vitamin-hiány korrigálását követően rendeződött, és az észlelt immunológiai eltérések is megszűntek. A hemoglobingén genetikai vizsgálata a c.118C>T (p.Gln40STOP) variáns heterozigóta formában igazolta. A béta-thalassaemia viszonylag gyakori hematológiai megbetegedésnek számít, bár Magyarországon ritkán találkozhatunk vele. A betegek genetikai vizsgálata a Debreceni Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében lehetséges. Publikált hazai epidemiológiai adatokról nincs pontos tudásunk. A diagnózis felállítását nehezítheti, ha a kórkép más hematológiai rendellenességekkel is kombinálódik, mint a B₁₂-vitamin hiánya, mely bizonyos vonásaiban a hemolitikus vérszegénységet képes klinikailag utánozni. Esetünk irodalmi ritkaságnak számít, ezért pozitív családi anamnézis esetén javasolható az egyenes ági családtagok szűrése, mely esetleg megkönnyítheti egy későbbi diagnózis pontos felállítását. *Orv Hetil.* 2023; 164(24): 954–960.

Kulcsszavak: béta-thalassaemia, autoimmun hemolízis, komplementaktiváció, B₁₂-vitamin-hiány, vérszegénység

Beta-thalassemia and vitamin B₁₂ deficiency and associated complement-mediated hemolysis

We present the case of a 67-year-old male patient admitted to our clinic due to weakness and repeated dizziness. Due to his severe microcytic anemia in his laboratory tests, he needed a transfusion of 6 units of selected blood in the days following admission. Our patient was diagnosed with beta-thalassemia minor, which was accompanied by a severe deficiency of vitamin B₁₂. Surprisingly, parallel to vitamin B₁₂ deficiency, we detected laboratory abnormalities indicating complement-mediated autoimmune hemolysis. After correcting the vitamin B₁₂ deficiency, the patient's blood count improved, and the observed immunological abnormalities disappeared. Genetic testing of the hemoglobin gene confirmed the c.118C>T (p.Gln40STOP) variant in heterozygous form. Beta-thalassemia is a relatively common hematological disease, although rarely encountered in Hungary. Genetic testing of patients is possible at the Laboratory Medicine Institute of the Clinical Center in Debrecen. Unfortunately, we do not have accurate information about published domestic epidemiological data. Furthermore, establishing a diagnosis can be difficult if the disease is combined with other hematological disorders, such as the lack of vitamin B₁₂, which can clinically mimic hemolytic anemia in certain features. Our case is considered a rarity in the literature, so in the case of a positive family history, it is recommended to screen immediate family members, which may facilitate the accurate establishment of a later diagnosis.

Keywords: beta-thalassemia, autoimmune hemolysis, vitamin B₁₂ deficiency, anemia

Pethő ÁG, Nagy ZsF, Mezei ZA, Takács I, Demeter J. [Beta-thalassemia and vitamin B₁₂ deficiency and associated complement-mediated hemolysis]. *Orv Hetil.* 2023; 164(24): 954–960.

(Beérkezett: 2023. február 17.; elfogadva: 2023. március 21.)

Rövidítések

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; ANA = antinukleáris antitest; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; anti-HBs = (antibody to hepatitis B surface antigen) a hepatitis B felületi antigénje ellen termelt ellenanyag; CRP = C-reaktív protein; DNS = dezoxiribonukleinsav; ds-DNS = (double stranded) kétszálú DNS; ECL-sejt = enterochromaffin-szerű sejt; EMAG = (environmental metaplastic atrophic gastritis) környezeti metaplasztikus atrophias gastritis; HbA = hemoglobin-A; HbA₂ = hemoglobin-A₂; HBB = hemoglobin-béta; HBD = hemoglobin-delta; HBE = hemoglobin-epszilon; HbF = hemoglobin-F; HBG = hemoglobin-gamma; HbS = (sickle-cell hemoglobin) sarlósejtes hemoglobin; HBsAg = (hepatitis B surface antigen) a hepatitis B felületi antigénje; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HPLC = (high-performance liquid chromatography) nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia; IgM = immunglobulin-M; LDH = laktátdehidrogenáz; mRNS = (messenger) hírvívó ribonukleinsav; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; SNP = (single nucleotide polymorphism) egy nukleotidot érintő polimorfizmus; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura; UTR = (untranslated region) nem transzlálódó régió

A béta-thalassaemia klinikai megjelenésének fő jellemzője a β -globin-lánc hiánya. Ennek következtében a globinláncok egyensúlya eltolódik, így az α -globin-láncok feleslege alakul ki, ami hatástalan erythropoesist és klinikailag vérszegénységet okoz. A béta-thalassaemia-betegség klinikai megjelenését nagyban meghatározza a β -globinlánc hiányának mértéke, mely alapján major, intermedier és minor megjelenési formát különböztethetünk meg. A minor forma a leggyakoribb, és enyhébb megjelenésű, általában nem igényel speciális kezelést [1, 2]. A béta-thalassaemia gyakorisága földrajzilag nagymértékben változó, a leggyakrabban a mediterrán országokban, a Közel-Keleten, Közép-Ázsiában, az indiai szubkontinensen és a Távol-Keleten fordul elő.

A béta-thalassaemia háttérben a két β -globint kódoló gén heterogén mutációi állnak, béta-thalassaemia esetén egy vagy két mutáns allél öröklődésével. A betegség öröklődésmenete autoszomális recesszív, így manifeszt betegség csak homozigóta vagy compound heterozigóta állapot fennállásakor alakul ki, míg a heterozigótákon csak hordozó állapot igazolható. A hemoglobin béta-láncát kódoló gén (*HBB*) a 11-es kromoszóma rövid karján található meg. Magyarországon ritkán fordul elő, a betegség gyanúja esetén a betegek genetikai vizsgálatát a Debreceni Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében tudjuk elvégezni. Publikált hazai epidemiológiai adatokról nincs pontos tudomásunk [3, 4]. A 2008. január és 2011. augusztus közötti időszakban 427 mintából 172 esetben (40,3%) tudtak igazolni mutációt a *HBB*-génben [3]. Magyarországon 43, béta-thalassaemiás tulajdonsággal rendelkező beteg genetikai vizsgálatával 12 különböző, heterozigóta béta-thalassaemiát okozó mutáció volt kimutatható. A mutációkat intronokban (n = 25), kodonokban (n = 15) és a promó-

ter régióban (n = 1) lehetett igazolni. Emellett két esetben a sarlósejtes anaemiát okozó HbS-t is leírták [5].

A *HBB*-génen bekövetkező mutációk a leggyakrabban pontmutációk és ritkábban előforduló deletiók, illetve a 11-es kromoszóma közvetlen kísérő szekvenciáinak mutációi (11p15.15) [6]. A klaszter öt funkcionális gént tartalmaz: ϵ (*HBE*), Γ -t (*HBG2*), γ (*HBG1*), δ (*HBD*) és β (*HBB*). A *HBB*-gén felelős a különböző hemoglobintetramerek előállításáért, mint például az embrionális hemoglobin (Hb Gower-1 [$\zeta_2\epsilon_2$], Hb Gower-2 [$\alpha_2\epsilon_2$] és Hb Portland [$\zeta_2\beta_2$]), a magzati hemoglobin ($\alpha_2\gamma_2$), illetve a felnőttkorra jellemző hemoglobin (HbA, $\alpha_2\beta_2$ és HbA₂, $\alpha_2\delta_2$) [7]. A béta-globin expresszióját befolyásoló pontmutációk három különböző kategóriába sorolhatók: hibás béta-gén-transzkripcióhoz vezető mutációk (promóter és 5' UTR-mutációk), a hírvívó RNS (mRNS) feldolgozását befolyásoló mutációk („splice-junction” és konszenzusszekvencia-mutációk, poliadeniláció és egyéb 3' UTR-mutációk) és abnormalis mRNS-transzlációt előidéző mutációk (nonszensz, kereteltolódás és iniciációskodon-mutációk) [8]. A *HBB*-gén locusán belül mind ez idáig több mint 350 genetikai variációt írtak le, amelyek béta-thalassaemia-betegség kialakulásához vezetnek [9].

A béta-thalassaemia súlyos formáit klinikailag elsődlegesen hatástalan erythropoesis jellemzi, ez krónikus hemolitikus vérszegénységet okoz, és a haemosiderosis kiváltotta szervi diszfunkciókhoz vezet. Ezzel szemben a béta-thalassaemia minor klinikailag többnyire enyhe, általában fiziológias stressz vagy terhesség alatt, illetve gyermekkorban kerül felismerésre, az anaemia tünetei kapcsán. A béta-thalassaemia minorban szenvedő egyének évekig teljesen tünetmentesek lehetnek. A microcytosis kifejezett lehet, míg a vörösvértestek száma normális vagy enyhén emelkedett. A perifériás kenetben a microcytosis mellett esetenként céltáblasejteket láthatunk. Thalassaemiagyanú esetén a diagnózis felállítására a hemoglobin-frakciók nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC-s) elválasztása javasolt, béta-thalassaemia esetében a HbA₂ 3,5% feletti [10]. A vérszegénység akkor súlyosbodik típusosan béta-thalassaemia minorban, ha valamilyen hiányállapot is társul hozzá, például vas, folsav vagy B₁₂-vitamin hiánya esetén.

Esetbemutató

A 67 éves, negatív anamnéziséű férfi beteget a háziorvosa gyengeség és szédülés miatt utalta be sürgősségi osztályra. A sürgősségi osztályon súlyos microcytás anaemiát észlelve (*1. táblázat*) vitális indikációval két egység választott, szűrt vörösvértestmasszát kapott, a vércsoportmeghatározás direkt Coombs-pozitivitást jelzett.

További laboratóriumi vizsgálataiból kiemelhető az emelkedett szérumszintű ferritin (a CRP normális volt), transzferrinszaturáció (66,00%, referencia: 16,00–45,00%), bilirubin (direkt és indirekt is) és a jelentősen emelkedett LDH-értékek. A beteg vérében a folsavszintet normális-

1. táblázat | Betegünk fontosabb hematológiai laborparamétereinek változása a kórházi felvételét követően és a kezelése után a 12 hónapos utánkövetés alatt

Laborvizsgálatok	2021. 07. 18.	2021. 07. 20.	2021. 07. 21.	2021. 07. 22.	2021. 07. 26.	2021. 07. 28.	2021. 07. 30.	2021. 08. 16.	2021. 09. 02.	2021. 09. 16.	2021. 11. 11.	2022. 01. 06.	2022. 05. 10.	2022. 07. 19.
Fvs (G/l) 4,0–10,0	4,05	3,03	2,66	4,28	8,53	9,7	12,01	29,74	21,3	16,7	14,15	15,25	11,26	11,11
Hgb (g/l) 135–170	32,00	51	59	59	79	85	80,00	95,00	115	122	126	138	130	130
MCV (fl) 80,0–99,0	62,80	74,6	73,4	76,2	79,2	79,7	78,00	69,80	65,4	63,4	58,9	61	62,2	62
MCH (pg) 27,0–34,0	21,60	25,9	26,2	26	24,2	24,7	24,40	22,10	21,10	19,70	18,00	18,80	19,1	20,2
Thr (G/l) 150,0–400,0	405,00	301	45	41	94	81	693,00	398,00	448	528	458	395	386	375
T.Bil (μmol/l) 5,0–21,0	36,70	36	37,5	25,7		41,7		19,60	14,7		26,4	19,8	29,1	24,9
LDH (U/l) <248	3271,00	3267	3236	1328		520		173,00	185		151		126	151
Vas (μmol/l) 12,0–32,0	23,10			3,6										
Ferritin (μg/l) 20,0–50,0	618,00													593
Haptoglobin (g/l) 0,3–2,0	0,02		0,01											
Folsav (nmol/l) >7,0	13,90													23,71
Vit. B12 (pmol/l) 138,0–652,0	< 61,0													239
Reticulocyt # (G/l) 30,0–100,0		4,3			606							175,2	168,5	
Reticulocyt % 5,0–20,0		2			197							23,8	24,7	
Reticulocyt Hgb (pg) 28,0–38,0		22,4			21,4							22,1	21,8	

Fvs = fehérvérsejt; Hgb = hemoglobin; LDH = laktátdehidrogenáz; MCV = átlagos vörösvérsejt-térfogat; MCH = átlagos vörösvérsejt-hemoglobintartalom; T.Bil = összbilirubin; Thr = thrombocyt

nak találtuk, míg a vér B₁₂-vitamin-szintje a mérés határ alattinak bizonyult. Az emelkedett LDH- és bilirubin-eredmények és a transzfúziókat követően stagnáló hemoglobinértékek alapján a B₁₂-vitamin-hiányon túlmenően az autoimmun hemolízis lehetősége is felmerült a beteg felvételi laboreredményei és a vércsoport szerológiai eredményében közölt direkt Coombs-pozitivitás alapján. A feltételezett autoimmun hemolízis miatt immunszerológiai vizsgálatok indultak, amelyekben az ANA, ANCA, ds-DNS negatív lett. A komplementrendszer vizsgálata során alacsony komplement 3-as és komplement 4-es értékeket láttunk (C3: 0,66 g/l, referencia: 0,82–1,60 g/l; C4: 0,12 g/l, referencia: 0,15–0,43 g/l), valamint a komplementrendszer szabályozásában szerepet játszó gátlófaktorok esetében csökkent eredményeket kaptunk (B-faktor: 33%; I-faktor: 45%; H-faktor-antigén: 131,00 mg/l; ADAMTS13: 37,0%; anti-C1q: 0 mU/l). Az elvégzett speciális komplementvizsgálatok csökkent, de nem gátolt ADAMTS13-aktivitást igazoltak, így egy esetlegesen fennálló TTP kizárható volt.

A klasszikus útvonal aktivitásának gátlása csökkent volt, míg az anti-C1q negatív eredményt adott. A thrombocytaszám kezdetben enyhén emelkedett volt (405 G/l, referencia: 150–400 G/l), majd betegünk kórházi felvételét követően átmenetileg egy héten át több alkalommal is jelentős thrombocytaszám-csökkenést tapasztaltunk (1. táblázat). A súlyos thrombocytaszám-csökkenés hátterében ezért a TTP lehetőségét is ki kellett zárunk. A klinikai kép hátterében súlyos, globális komplementaktiváció és -konszumpció volt véleményezhető.

A súlyos vérszegénység, valamint a betegünk kezelése alatt megérkező laboratóriumi eredmények alapján alaposan felmerült az autoimmun hemolízis lehetősége is. A feltételezett autoimmun hemolízis alapján – mivel a folyamatban lévő vizsgálatok eredményei még nem álltak rendelkezésre – egy alkalommal plazmaferézis-kezelést végeztünk 3500 ml 5%-os humánalbumin-szubsztitúcióval, valamint 125 mg/nap intravénás Solu-Medrol-t indítottunk. Ennek eredményeként betegünknek az LDH jelentősen lecsökkent (1. táblázat).

A képkeltő vizsgálat – hasi ultrahang – a máj steatosist és minimális szabad hasi folyadékot mutatott ki. A máj elasztográfiái vizsgálata mérsékelt diffúz májváltozást véleményezett, amely elsősorban a steatosisra jellemző, F/0–F/1. fibrosisstádium volt megállapítható. Széklet-Weber-vizsgálattal egy alkalommal okkultvérpozitivitás mutatkozott, ezért esetleges gastrointestinalis vérzés keresésére gyomortükrözéses vizsgálatot végeztünk. Az ismételt széklet-Weber-sorozatvizsgálatok már negatív eredményt adtak, így vastagbéltükrözésre nem került sor. A beteg gyomortükrözése során nem írtak le makroszkópos eltérést, de szövettani mintavételt végeztek az antrum nyálkahártyájából; *Helicobacter pylori* fertőzés nem volt kimutatható, az ECL-sejtes hyperplasia negatív volt. Antikromogranin-A-antitesttel és a gasztrinellenes antitesttel elszórtan volt azonosítható citoplazmatikus pozitívitás. A szövettani vélemény alapján az állapot megfelelt a krónikus gastritisnek, amely klinikailag egyenértékű volt az EMAG-gal (environmental metaplastic atrophic gastritis). Immunszerológiai vizsgálattal a parietalis sejt elleni antitest gyengén pozitívnak bizonyult, míg az intrinszikfaktor-antitest negatív eredményt adott.

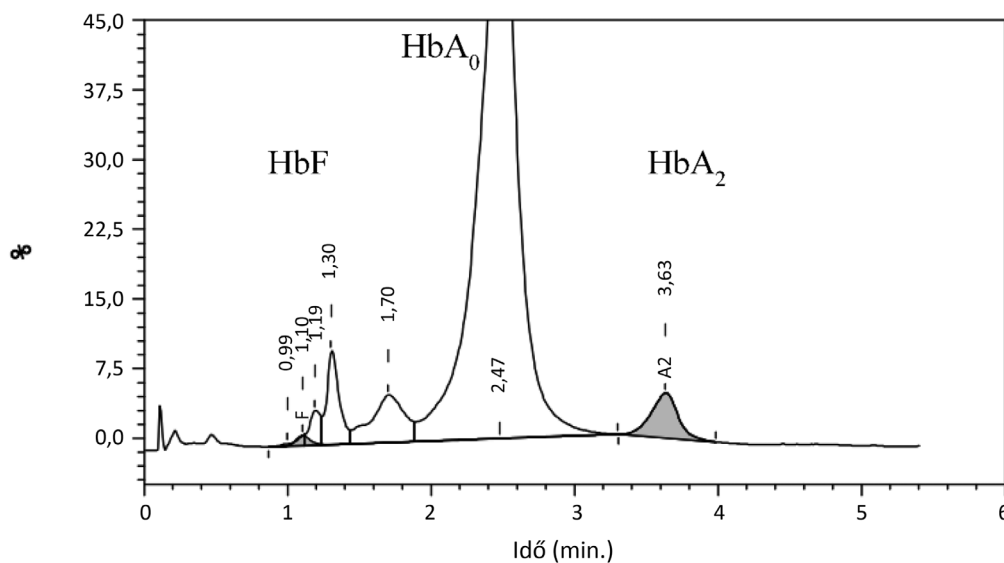
A kialakult súlyos vérszegénység korrigálására összesen 6 egység választott, szűrt vörösvértest-koncentrátumot adtunk. A laborvizsgálatokban igazolódott súlyos B₁₂-vitamin-hiány miatt nagy dózisu cianokobalamin-injekciókat adtunk (1000 µg intramuscularisan öt napig), melyet reticulocytakrízis követett (reticulocytá %: 197%; reticulocytaszám: 606,0 G/l).

Betegünk kórházi kezelése során csak később értesültünk arról, hogy a fiánál korábban béta-thalassaemia minort diagnosztizáltak. Páciensünk a részletes anamnézisével ellentétben a családjában fennálló egyéb betegségeket negálta. Az elvégzett hemoglobin-analízis meg-

erősítette a béta-thalassaemia fennállását (HbF<1,0%, HbA₂ 4,8%) (1. ábra). Ezt követően megtörtént a genetikai vizsgálata is a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának Laboratóriumi Medicina Intézetében (2. ábra). A *HBB*-gén Sanger-szekvenlása során egy patogén, béta-0-thalassaemia-mutáció (*HBB*:c.118C>T, p.Gln40Ter, más néven p.Gln39Stop) igazolódott heterozigóta formában, ClinVar ID: 15402, SNP: rs11549407.

A feltételezett autoimmun betegség fennállása alapján differenciáldiagnosztikai céllal kért immunszerológiai vizsgálatokkal a krioglobulin-vizsgálat meglepő módon pozitív eredményt adott, valamint az immunfixációval kis mennyiségű krioprecipitátumot is találtunk, mely a monoklonális IgM-lambda és a poliklonális immunglobulin keverékének bizonyult. Mindezek alapján II-es típusú cryoglobulinaemiát véleményeztünk, mely a leggyakrabban hepatitisvírus-fertőzésekben mutatható ki. A vírusos hepatitis szűrése 94,5 NE/ml anti-HBs-titert, HbsAg-negativitást, valamint anti-HCV-reaktivitást igazolt. A kapott szerológiai eredmények ismeretében PCR-vizsgálatot végeztünk, mely nem igazolt aktív HCV-fertőzést, a szerológiai eredmény alapján lezajlott HCV-fertőzés valószínűsíthető. A további érdekesség, hogy a beteg korábban nem részesült HBV-fertőzés elleni oltásban, valamint vérekészítményt sem kapott. Valószínűsíthetően más etiológia alapján eshetett át hepatitisvírus-fertőzésen.

A beteg kórházból való hazabocsátását követően a szteroidkezelést leállítottuk, hemoglobinértéke fokozatosan rendeződött. Az akut eseményeket követően a beteg komplement szintjei normalizálódtak, és a krioglobulin negatív lett. A beteget ambulanciánkon rendszeresen ellenőrizzük, rendszeres B₁₂-vitamin-szubsztitúcióban részesül.



1. ábra

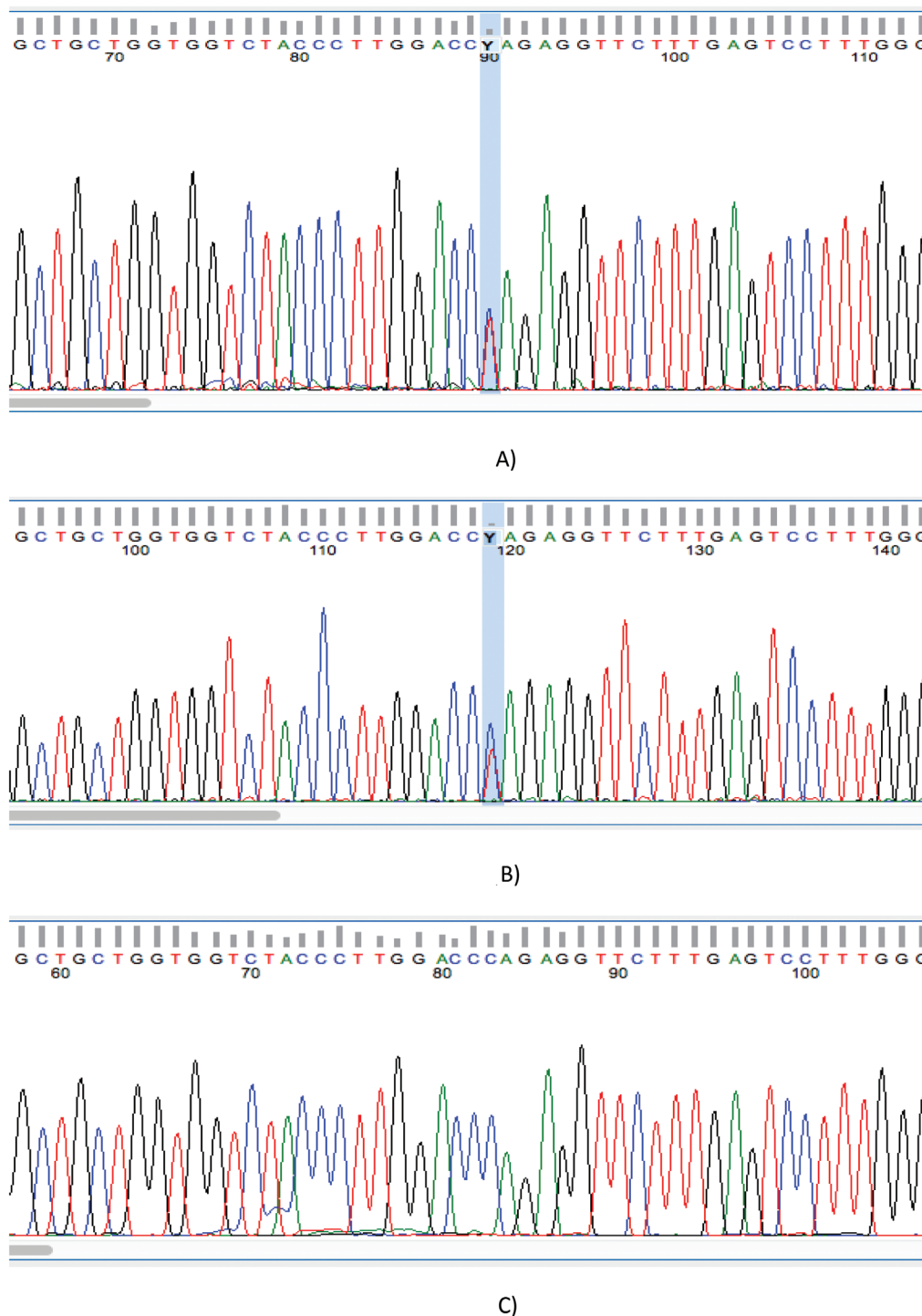
Hemoglobin-kromatogram a betegtől levett vérmintából. A thalassaemia minor igazolására végzett kromatográfias hemoglobin-analízis során emelkedett HbA₂-szintet (4,8%) mértünk (felnőtt-referenciatartomány: 2,1–3,5%)

HbA₀ = hemoglobin-A₀; HbA₂ = hemoglobin-A₂; HbF = hemoglobin-F

Megbeszélés

A heterozigóta béta-thalassaemia minor microcytás jellege laborvizsgálatok során igazolódik a leggyakrabban. A B₁₂-vitamin hiánya, akár táplálkozási szokás miatt, akár perniciosaredetű betegségben, macrocytás vérszegénységhez vezet. A macrocytás vérképzésre utaló laborjel-

legzetességek azonban megszűnnek, ha a béta-thalassaemia-tulajdonsággal rendelkező betegnél B₁₂-vitaminhiány is kialakul [11]. A hipokróm és microcytás rendellenességek esetén, együttes béta-thalassaemia minor fennállásával a B₁₂-vitamin hiányára jellemző macrocytás hiperkróm erythrocyta morfológia helyett microcytás vörösvértest morfológia figyelhető meg. A betegünknel



2. ábra

A hemoglobin béta-láncát kódoló gén (*HBB*) Sanger-szekvenálása. A) „Forward” irányból egy patogén, béta-0-thalassaemia-mutáció (*HBB*:c.118C>T, p.Gln40Ter, más néven p.Gln39Stop) igazolódott heterozigóta formában, ClinVar ID: 15402, SNP: rs11549407. B) „Reverse” irányból. C) Vadtypus (referenciaszekvencia: GRCh38, NM_000518.5)

SNP = egy nukleotidot érintő polimorfizmus

tapasztalt LDH-emelkedést a hatástalan erythropoesisen kívül a komplement mediálta hemolízis, illetve valamilyen mértékben a thalassaemia is magyarázhatja. A normocytás vérképzés és hemolízis miatt végzett időszakos, kizárólag folsavkiegészítés súlyos neurológiai tünetekhez vezethet, melyek hátterében a B₁₂-vitamin hiánya áll [12].

Esetünkben a béta-thalassaemia minor fennállását a hemoglobinn-frakciók HPLC-analízise igazolta. A mutációt a β-globint kódoló gén Sanger-szekvenálása azonosította, esetünkben egy patogén, béta-0-thalassaemia-mutáció (*HBB*:c.118C>T, p.Gln40Ter, más néven p.Gln39Stop) igazolódott heterozigóta formában, ClinVar ID: 15402, SNP: rs11549407. A mutáció a második exonban volt található, és a 39. kodonnak megfelelő korai stopkodon (TAG) megjelenéséhez, vagyis korai láncterminációhoz vezetett [13]. A *HBB*:c.118C>T mutáció az egyik leggyakoribb béta-thalassaemia-allél a mediterrán térségben. A magyar populációban is a thalassaemiás betegek mintegy 16%-a hordozza ezt a mutációt. (Nem közölt adat.) Az európai populációban a mutáns allél előfordulási gyakorisága 0,0328%-ra tehető [14]. A variáns a fehérjén belüli LVV-hemorfin-7-szekvenciát érinti (Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe), amely a hemoglobin béta-láncának egyik bomlásterméke. A mutáció következtében a szekvencia a Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-re módosul. Az LVV-hemorfin-7 peptid az angiotenzin-IV-receptor agonistája, és a bradikininaktivitás növelésén keresztül vérnyomáscsökkentő hatást fejt ki [15].

A B₁₂-vitamin hiánya klinikailag utánozhatja az immunhemolitikus vérszegénységre utaló laboratóriumi eltéréseket [16]. Amennyiben a fentiek mellett még a komplementrendszer aktivációja is megjelenik, az tovább nehezítheti a pontos diagnózis felállítását. Megfigyelések szerint a komplement-3 nem a szérumb-B₁₂-vitamin-szinttel, hanem a vérszegénység mértékével korrelál, míg a komplement-4 ezzel szemben normális szokott lenni. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a megfigyelt C3-hypocomplementaemia nem az immunmechanizmusok következménye, hanem a C3 megváltozott szintéziséé [17].

Megaloblastos vérszegénységben nagy lehet a szérumb-LDH, és mérsékelten emelkedett lehet az indirekt bilirubin szérumszintje is, ami a hatástalan erythropoesis és a hemolízis következménye. Esetünkben ugyanezt észleltük: jelentősen megemelkedett LDH-értéket és az indirekt bilirubinnak a referenciatartománynál magasabb szintjét. Esetünkben is azt gyanítottuk, hogy az emelkedett LDH és indirekt bilirubin hátterében hemolízis állhatott, amelyet az alacsony haptoglobin is megerősített.

Az eddig közölt esetek alapján a hemolízis mellett a súlyos B₁₂-vitamin-hiány thromboticus microangiopathiát is kiválthat [18]; esetünkben csak súlyos thrombocytopeniát láttunk, bőrtünetek nem jelentkeztek. Mindenképpen a klinikai képet tovább nehezítette a kevert cryoglobulinaemia megjelenése is, amely a leggyakrab-

ban hepatitisvírus-fertőzést követően detektálható. Esetünkben a szerológia lezajlott hepatitis mellett szólt. A gasztroszkópos vizsgálat, az antrumból vett szövettani vizsgálat EMAG-ot igazolt, mely szerepet játszott a súlyos B₁₂-vitamin-hiány kialakulásában [19], azonban ennek pontos mechanizmusa, miszerint az EMAG-ban miért jelentkezik B₁₂-vitamin-hiány, nem ismert. A környezeti metaplasztikus atrophias gyomorhurutot (EMAG) környezeti tényezők – például étrend és a *H. pylori* fertőzés – válthatják ki, betegünk esetében *H. pylori* fertőzést nem igazoltunk. Az EMAG általában a gyomor testére korlátozódik, és az ebben a kórképben szenvedő betegeknél is fokozott a gyomorrák kialakulásának kockázata [20]. Betegünk kezelésében ezért teljes dózissú *per os* protonpumpagátló kezelést indítottunk, valamint időszakos gasztroszkópiás kontrollvizsgálatot terveztünk.

Esetünk ismertetését elsősorban azért tartjuk fontosnak, mert a béta-thalassaemia minor viszonylag gyakori előfordulása hematológiai betegség. Másodsorban ezt a kórképet nehezebben diagnosztizálhatjuk, ha más hematológiai rendellenesség is társul hozzá. Harmadsorban az általunk leírt eset irodalmi ritkaságnak számít, különösképpen a béta-thalassaemia minornak a B₁₂-vitamin hiányával és immunhemolízist utánzó laboratóriumi eltérésekkel való társulása.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. Á. G. tervezte a tanulmányt, összegyűjtötte a beteg adatait, és megírta a kéziratot. D. J., N. Zs. F. és T. I. kritikai áttekintést nyújtott, felülvizsgálta a kéziratot és a genetikai vizsgálatot. A genetikai leírást M. Z. A. végezte el. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Muncie HL Jr., Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician* 2009; 80: 339–344.
- [2] Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, et al. Beta-thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. *Int J Hematol*. 2018; 108: 5–21.
- [3] Bojcsuk D. Beta-thalassemia mutational spectrum in Eastern Hungary. [Beta-thalassaemia mutációs spektrum Kelet-Magyarországon.] Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Tudományos Diákköri Tanács, Debrecen, 2011. A 2011/2012. évi TDK-konferencia programfüzete és absztraktkötete. [Hungarian]
- [4] Kurdi B, Mezei ZA, Kellner Á, et al. Pernicious anemia in a thalassaemic patient – difficulties of the diagnosis. [Thalassaemiás betegen észlelt anaemia pernicioosa – a diagnózis nehézségei]. *Orv Hetil*. 2018; 159: 1368–1371. [Hungarian]
- [5] Kósa Z, Nagy T, Nagy E, et al. Decreased blood catalase activity is not related to specific beta-thalassemia mutations in Hungary. *Int J Lab Hematol*. 2012; 34: 172–178.

- [6] Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of beta thalassaemia. *Br J Haematol.* 2004; 124: 264–274.
- [7] Stamatoyannopoulos G. Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation. *Exp Hematol.* 2005; 33: 259–271.
- [8] Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med.* 2010; 12: 61–76.
- [9] Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Beta-thalassaemias. *N Engl J Med.* 2021; 384: 727–743.
- [10] Choudhry VP. Thalassaemia minor and major: current management. *Indian J Pediatr.* 2017; 84: 607–611.
- [11] Das Gupta A. Abrogation of macrocytosis in pernicious anemia by beta-thalassemia does not mask the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Am J Hematol.* 2002; 71: 61–62.
- [12] Diop MM, Toure PS, Leye MY, et al. Unusual aspect of pernicious anemia during association of beta-thalassemia: a new case report and literature review. [Maladie De Biermer De Presentation Inhabituelle Sur Un Profil Beta Thalassemique: Apport D’Un Nouveau Cas Et Revue De La Litterature.] *Mali Med.* 2012; 27: 71–72. [French]
- [13] HbVar: A database of human hemoglobin variants and thalassaemias. Available from: https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/query_vars3?mode=output&display_format=page&ci=845 [accessed: Dec 4, 2022].
- [14] National Library of Medicine. Reference SNP (rs) report. ALFA allele frequency. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11549407#frequency_tab [accessed: Dec 4, 2022].
- [15] da Cruz KR, Turones LC, Camargo-Silva G, et al. The hemoglobin derived peptide LVV-hemorphin-7 evokes behavioral effects mediated by oxytocin receptors. *Neuropeptides* 2017; 66: 59–68.
- [16] Yamanishi M, Koba S, Jo T, et al. Thrombotic microangiopathy-like hemolysis in vitamin B12 deficiency-related macrocytic anemia. *Clin Lab.* 2018; 64: 639–643.
- [17] Horton MA, Burman JF. Reversible C3 hypocomplementaemia in megaloblastic anaemia due to vitamin B12 deficiency. *Br J Haematol.* 1977; 36: 23–27.
- [18] Sabry W, Elemetry M, Burnouf T, et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfus Apher Sci.* 2020; 59: 102717.
- [19] Massironi S, Zilli A, Elvevi A, et al. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 215–222.
- [20] ASGE Standards of Practice Committee; Sharaf RN, Shergill AK, Odze RD, et al. Endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointest Endosc.* 2013; 78: 216–224. Erratum: *Gastrointest Endosc.* 2013; 78: 673.

(Pethő Ákos Géza dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083
e-mail: petho.akos@med.semmelweis-univ.hu)

„Gravius malum omne est quod sub adspectu latet.”
(Mindig súlyosabb a baj, ha nem látható.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)