

## Zaburzenia gospodarki żelaza

### Część 1. Hemochromatoza

#### *Disorders of iron balance*

#### *Part 1. Hemochromatosis*

Katarzyna Korzeniowska, Artur Cieślewicz, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Żelazo jest jednym z najważniejszych pierwiastków śladowych niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania żywych organizmów. W organizmie dorosłego człowieka zawartość żelaza wynosi od 3 do 4 mg. Niebezpieczny dla zdrowia człowieka jest zarówno nadmiar, jak i niedobór związków żelaza – ich konsekwencją jest rozwój poważnych schorzeń objawiających się dysfunkcją wielu narządów, a w skrajnych przypadkach śmiercią. W pierwszej części artykułu omówiono hemochromatozę – jednostkę kliniczną będącą następstwem nadmiernego gromadzenia żelaza. (*Farm Współ 2012; 5: 83-87*)

Słowa kluczowe: żelazo, hemochromatoza

### Summary

Iron is one of the most important trace elements necessary for proper functioning of living organisms. The iron content in adult human body range from 3 to 4 mg. Both excess and deficiency of iron are dangerous to human health as they can lead to developing serious disorders, manifesting themselves by multiple organ dysfunctions, and in extreme cases, death. The first part of the article discusses hemochromatosis – a clinical entity which is a consequence of excessive accumulation of iron. (*Farm Współ 2012; 5: 83-87*)

Keywords: iron, hemochromatosis

### Wstęp

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym dla zdrowia człowieka. Mikroelement ten występuje w wielu komórkach w postaci związanej w hemoglobinie, mioglobinie, a także w wielu mitochondrialnych enzymach.

Właściwości chemiczne tego pierwiastka (możliwość występowania w dwóch stanach utlenienia, w postaci jonów  $Fe^{+2}$  i  $Fe^{+3}$ , czyli jako akceptor jak i donor elektronów) powodują, że bierze on udział w wielu przemianach metabolicznych.

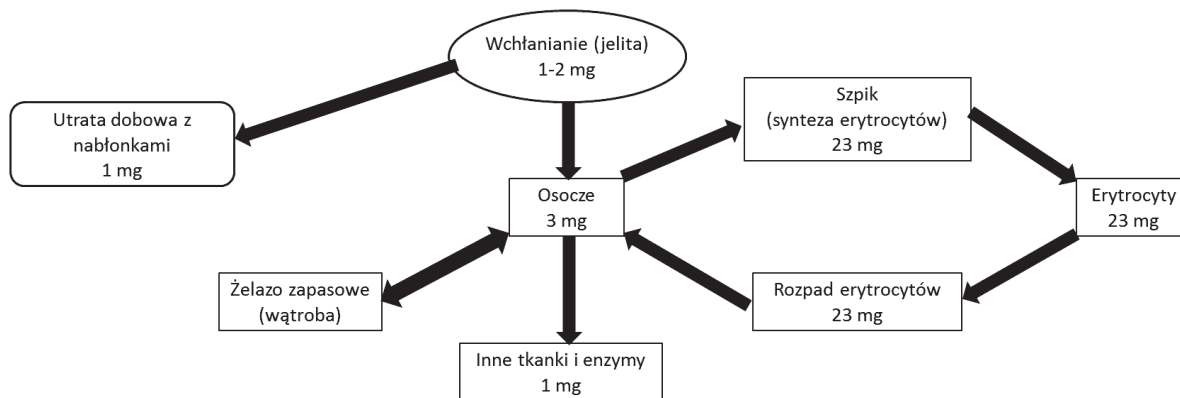
Żelazo zaliczane jest do mikroelementów ze względu na małe dzienne zapotrzebowanie (Tabela 1) oraz małą zawartość w ustroju – w organizmie dorosłego człowieka znajduje się od 3 do 5 g żelaza – średnio na

1 kg masy ciała dorosłego człowieka przypada do 40 mg żelaza u kobiet, oraz do 50 mg żelaza u mężczyzn.

Prawie 2/3 ustrojowego żelaza w organizmie ludzkim stanowi przenosząca tlen z płuc do tkanek hemoglobina. Większość z pozostałej puli żelaza obecna jest w mioglobinie i enzymach niezbędnych do przebiegu procesu utleniania i wielu innych funkcji we wszystkich komórkach organizmu.

W wątrobie, szpiku kostnym, śledzionie oraz mięśniach magazynowane jest żelazo w ilości około 5 mg/kg m.c. u kobiet, u mężczyzn – 10-12 mg/kg m.c.

Makrofagi fagocytujące krwinki czerwone na przemian kumulują i uwalniają ok. 20-30 mg żelaza na dobę – to pozostała część żelaza znajdującego się w bezustannym obiegu wewnętrznym (rycina 1) [1-3].



Rycina 1. Cykl dobowy żelaza (na podstawie [4])

Figure 1. Daily cycle of iron (based on [4])

Zapotrzebowanie na ten mikroelement jest zmienne i zależy od wieku, płci i stanu organizmu.

Tabela 1. Dobowe zapotrzebowanie na żelazo (na podstawie [3])

Table 1. Daily demand for iron (based on [3])

Wiek (lata)	Kobieta	Mężczyzna
0,5-1	11 mg	
1-3	7 mg	
4-9	10 mg	
10-12	10 mg (15 mg *)	10 mg
13-18	15 mg	12 mg
19-50	18 mg	10 mg
od 50	10 mg	10 mg
	Ciężarne 27 mg	
	Karmiące 10 mg	

\* – po wystąpieniu miesiączki

Produkty spożywcze zawierają dwa rodzaje żelaza: hemowe (głównie produkty pochodzenia zwierzęcego) oraz niehemowe (głównie produkty roślinne). Jako pokarm bogaty w ten pierwiastek uznaje się podroby (wątroba i nerki), chude czerwone mięso (polędwica wołowa, cielęcą), natka pietruszki, suche nasiona roślin strączkowych, jaja i ciemne pieczywo.

Żelazo jest lepiej przyswajalne z połączeń hemowych niż niehemowych – wchłanianie żelaza hemowego wynosi od 5 do 35%, natomiast niehemowego od 2 do 20%. Niestety, większość (90%) zawartości całodzienniej racji pokarmowej stanowi żelazo niehemowe pochodzące w 60% z produktów zwierzęcych i w 40% z produktów roślinnych.

Wchłanianie żelaza z pokarmu zależy od zawartości tego pierwiastka w diecie, jego przyswajalności, zasobów ustrojowych oraz ilości wydalanej z organizmu (tabela 2).

Przeciętnie spożywa się około 20-30 mg żelaza na dobę, jednak tylko ok. 10% – tj. 2-3 mg ulega absorpcji z jelit [5].

## Hemochromatoza

To zaburzenia związane z nadmiernym magazynowaniem żelaza – zaburzeniu ulegają mechanizmy regulujące gospodarkę tego pierwiastka, co skutkuje odkładaniem jego nadmiaru w narządach mięszo-owych, postępującym ich uszkodzeniem i niewydolnością.

Już w 1865 r. Trousseau w swojej pracy wskazał na triadę objawów: nadmierną pigmentację skóry, marskość wątroby, cukrzycę (bronze diabetes) identyfikowaną do dnia dzisiejszego jako klasyczną postać choroby, ale dopiero w 1889 r. von Recklinghausen, wiążąc nadmierną pigmentację z zawartością żelaza w tkankach, po raz pierwszy użył terminu „hemochromatoza”. Sheldon w 1935 r. analizując 300 przypadków pacjentów z hemochromatozą zasugerował wrodzony, dziedziczny charakter schorzenia.

Klinicznie diagnozuje się dwa typy hemochromatozy: pierwotną (dziedziczną – rezultat defektu genetycznego warunkującego nadmierne wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego) oraz wtórną (nabytą – znana przyczyna nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie).

Tabela 2. Wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego (na podstawie [4] i [5])

Table 2. Iron absorption from the gastrointestinal tract (based on [4] and [5])

Czynniki zwiększające wchłaniania	Czynniki zmniejszające wchłaniania
duża zawartość żelaza w diecie	mała zawartość żelaza w diecie
obecność w przewodzie pokarmowym aminokwasów (cysteina, glicyna, histydyna, lizyna, metionina), białek zwierzęcych, kwasu askorbowego, kwasów organicznych (jabłkowy, winowy), kwasu solnego, cukrów (fruktoza, sorbitol), czynnik wewnętrzny IF 12	obecność w przewodzie pokarmowym jonów metali (wapnia, manganu, cynku, miedzi, kobaltu, niklu), błonnika (otręby, celuloza, chemieluloza, pektyna, guma agar), węglanów, fosfityny (białko wiążące żelazo obecne w żółtku), kwasu szczawiowego, salicylanów, fosforanów, fitynianów, roślinnych polifenoli, taniny, białek sojowych, EDTA
rezerpina, atropina	resekcja żołądka, gastroenterostomia
stany niedoboru żelaza w organizmie (wzrost, ciąża, karmienie)	achlorchylia
zwiększona erytropoeza (po utracie krwi, przy niedotlenieniu, w niedokrwistości hemolitycznej)	biegunka
hemochromatoza pierwotna	pankreatyna
zaburzenia syntezy białek (w niektórych postaciach marskości wątroby, w atansferynemii)	nadmiar żelaza w organizmie
	spadek masy ciała
	niedokrwistość aplastyczna
	zakażenia

Hemochromatozę pierwotną (Hereditary Hemochromatosis HHC) uznaje się za jedną z najczęstszych chorób uwarunkowanych genetycznie u ludzi rasy białej. Częstość jej występowania wynosi od 1:200 do 1:400, a dziedziczy się ją w sposób autosomalny recesywny.

Najczęstszymi przyczynami wtórnego patologicznego deponowania żelaza są niedokrwistości (wymagające wielu przetoczeń krwi, syderblastyczne, dyserblastyczne) oraz nadmierna podaż tego pierwiastka [6-9].

## Objawy kliniczne

Zaczynają się pojawiać, gdy ilość żelaza w organizmie wynosi 15-20 gramów.

Nadmiar pierwiastka lokując się w komórkach mięsnych wątroby, serca i gruczołów dokrewnych doprowadza z czasem do niewydolności. Stopień uszkodzenia tkanek zależy w większym stopniu od zawartości żelaza w komórkach mięsnych niż od całkowitej ilości żelaza w organizmie.

Senność, męczliwość oraz artralgia to dolegliwości najczęściej zgłaszane przez chorych.

Gromadzenie żelaza w wątrobie skutkuje jej marskością i jest czynnikiem ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego. Zastoinowa

niewydolność serca oraz odporne na leczenie arytmie są wynikiem odkładania się żelaza w miokardium. Przyczyną insulinozależnej cukrzycy jest gromadzenie się pierwiastka w wyspach trzustkowych. Częstość zaburzeniem klinicznym w hemochromatozie występującym u obu płci jest hypogonadyzm [4,8]. Inne powikłania przedstawiono na Rycinie 2.

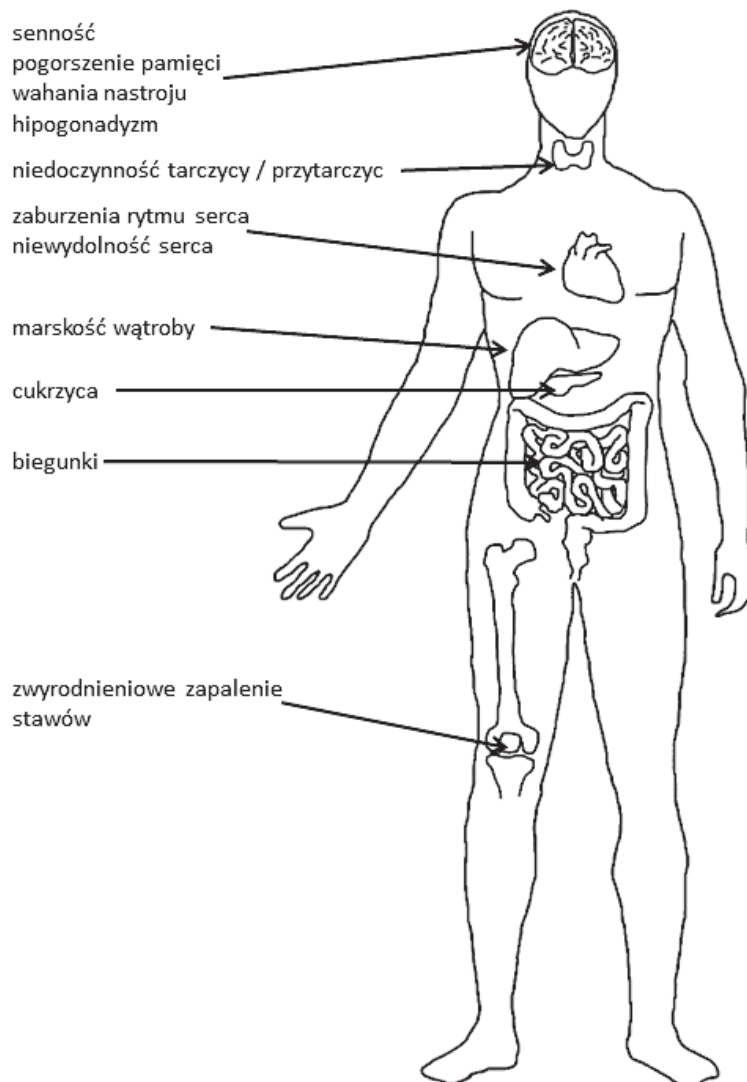
## Badania laboratoryjne

Kluczowe znaczenie w rozpoznaniu choroby mają badania laboratoryjne – pomiar stężenia ferrytyny, ocena wysycenia transferyny oraz identyfikacja mutacji genu HFE.

Ferrytyna to białko kompleksujące jony żelaza  $Fe^{3+}$  i przechowujące je w wątrobie. Za nieprawidłowe uznaje się stężenie ferrytyny w osoczu powyżej 300  $\mu g/dl$ .

Transferyna to również białko regulujące stężenie jonów żelaza w osoczu krwi i transportujące je do tkanek. Jedna cząsteczka transferyny jest w stanie transportować jednocześnie dwa atomy żelaza. Wysycenie transferyny > 60% u mężczyzn i > 50% u kobiet nasuwa podejrzenie hemochromatozy [9,10].

Gen HFE (ang. High Iron Fe) koduje białko błonowe HFE, występujące głównie na powierzchni komórek wątroby oraz komórek jelitowych. Białko



Rycina 2. Główne cechy kliniczne hemochromatozy (na podstawie [4])  
Figure 2. Main clinical features of hemochromatosis (based on [4])

HFE wchodzi w interakcje z innymi białkami błonowymi, umożliwiając wykrywanie zawartości żelaza w organizmie. Jest ono także odpowiedzialne za regulację syntezy hepcydyny, uważanej za główny hormon regulujący gospodarkę żelaza. Zidentyfikowano ponad 20 mutacji w genie HFE, będących przyczyną hemochromatozy, z czego dwie najczęściej występujące to Cys282Tyr oraz His63Asp.

Obecnie „złotym standardem” jest ocena żelaza zmagazynowanego w wątrobie przy pomocy biopsji tego narządu. Wykonywany jest również test wydalania Fe po podaniu deforoksaminy (środek chelatujący żelazo) [10].

## Leczenie

U pacjentów z hemochromatozą stosuje się następujące metody:

- Upusty krwi – uznawane są za najbardziej skuteczną metodę usunięcia nadmiaru żelaza z organizmu. Z każdymi 500 ml krwi pacjent traci średnio około 250 mg żelaza. Wenesekcje przeprowadza się 1-2 razy w ciągu tygodnia. Faza usuwania nadmiaru żelaza z organizmu zwykle trwa 1-2 lata. Leczenie upustami krwi jest bezpieczne, skuteczne i stanowi najlepszy sposób leczenia hemochromatozy pierwotnej. W trakcie

stosowania tej metody, monitoringu wymagają elementy morfotyczne krwi, stężenia transferyny i żelaza.

- Środki chelatujące żelazo – deferoksamina to pochodna kwasu hydroksamowego. Deferoksamina tworzy trwałe kompleksy z jonami żelaza obecnymi w osoczu i komórkach, żelazem zawartym w ferrytynie i hemosyderynie, natomiast praktycznie nie wiąże żelaza hemoglobiny i cytochromów. Obecnie dostępne są również nowe preparaty chelatujące żelazo – deferypron, deferazyroks.
- Dieta – unikanie żywności i preparatów bogatych w związki żelaza [4,6,9].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Długa 1/2  
61-848 Poznań  
☎ (+48 61) 854 92 16  
✉ katakorz@wp.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

## Piśmiennictwo

1. Korsak J. Poprzetoczeniowe przeciążenie żelazem. Pol Merk Lek 2011;XXX:177.
2. Filipczyk L, Król P, Wystrychowski A. Hepcydyna – hormon wątrobowy kontrolujący homeostazę żelaza. Forum Nefrologiczne 2010;3:233-42.
3. Normy żywienia człowieka. Instytut Żywności i Żywienia. (redakcja naukowa – Jarosz M, Bułhak-Jachymczak B). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008.
4. Nowak WS, Skotnicki AB. Podstawy hematologii. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011.
5. Gertig H, Przysławski J. Bromatologia. Zarys nauki o żywności i żywieniu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
6. Derc K, Grzymisławski M, Skarupa-Szablowska G. Hemochromatoza pierwotna. Gastroenterol Pol 2001;8:181-8.
7. <http://gastrologia.mp.pl/>
8. Raszeja-Wyszomirska J, Ławniczak M, Milkiewicz P. Nowe aspekty patogenetyczne wrodzonej hemochromatozy. Pol Merk Lek 2008;XXIV:54.
9. Sikorska K, Bielawski KP, Romanowski T, Stalke P. Hemochromatoza dziedziczna – najczęstsza choroba genetyczna człowieka. Postepy Hig Med Dosw (online) 2006;60:667-76.
10. Kulej D, Mielcarek M, Kałwak K. Ocena skuteczności terapii chelatującej deferazyroksem u pacjentów pediatrycznych z hemosyderozą wtórną po allogenicnej transplantacji komórek macierzystych. Onkol Pol 2012;15:24-9.
11. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/HFE>.