

Hiperferrytynemia

Hyperferritinaemia

Paweł W. Królik¹, Ewa Rudnicka-Drożak²

¹ Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Ferrytyna to występujące w surowicy krwi białko znane już od początku XX wieku, które wychwytuje i buforuje wewnątrzkomórkową pulę żelaza. W medycynie klinicznej jej pomiar służy głównie jako wskaźnik całkowitych zapasów żelaza w organizmie. Użyteczny przede wszystkim w diagnozowaniu niedoboru, może być też wykorzystany w identyfikacji i leczeniu przeciążenia żelazem. Niskie stężenie ferrytyny wskazuje na zmniejszone zapasy żelaza, podwyższone może być spowodowane wieloma różnymi przyczynami. Ponieważ nie ma fizjologicznego mechanizmu wydalania nadmiaru żelaza, regulacja jego ogólnoustrojowej puli zachodzi wyłącznie w miejscu wchłaniania w jelicie cienkim. Większość przypadków przeciążenia żelazem wynika z nieprawidłowego wchłaniania lub podawania dużej ilości żelaza np. w wyniku wielokrotnych transfuzji krwi. Nadmiar żelaza gromadzi się przede wszystkim w wątrobie i sercu, ale też w trzustce, stawach i skórze, prowadząc w procesie wytwarzania wolnych rodników do ich uszkodzenia. Ferrytynę opisywano dotychczas przede wszystkim jako białko magazynujące żelazo. Najnowsze dane wskazują na jej bardzo aktywną rolę nie tylko w regulacji homeostazy żelaza. Najczęstszymi poza stanami przeciążenia żelazem przyczynami hiperferrytynemii są choroby wątroby, nadużywanie alkoholu, niewydolność nerek, choroby zapalne, nowotwory złośliwe, choroby hematologiczne i zaburzenia metaboliczne. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku hiperferrytynemia jest związana z wysokim wskaźnikiem ich śmiertelności. *Geriatrics 2021; 15: 28-36. doi: 10.53139/G.20211504*

Słowa kluczowe: ferrytyna, ludzie starsi, stan zapalny

Abstract

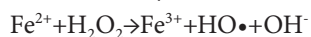
Ferritin is a serum protein known since the beginning of the 20th century, that captures and buffers the intracellular iron pool. In clinical medicine its measurement is mainly used as an indicator of the total iron stores in the body. Especially useful in diagnosing deficiency, it may also be used in the identification and treatment of iron overload. Low ferritin levels indicate lower iron stores, high levels can be due to many different reasons. Since there is no physiological mechanism of iron excretion, regulation of the systemic iron pool only takes place at the absorption site in the small intestine. Most cases of iron overload are due to inappropriate absorption or administration of too much iron, for example through repeated blood transfusions. Excess iron accumulates mainly in the liver and heart, but also in the pancreas, joints and skin, leading to their damage in the process of free radicals production. Ferritin has so far been described primarily as an iron-storing protein. The latest data indicate its very active role not only in the regulation of iron homeostasis. The most common causes of hyperferritinaemia, apart from iron overload, are liver disease, renal failure, alcohol abuse, inflammatory diseases, malignant tumors, and metabolic disorders. In elderly patients, hyperferritinaemia is associated with a high mortality rate. *Geriatrics 2021; 15: 28-36. doi: 10.53139/G.20211504*

Keywords: ferritin, older people, inflammation

Ferrytyna jest białkiem o masie 450 kDa, które umożliwia wewnątrzkomórkowe magazynowanie żelaza w bezpiecznej i łatwo dostępnej formie. Jej synteza jest precyzyjnie dostosowana do poziomu żelaza

poprzez szereg pętli sprzężenia zwrotnego. Występuje we wszystkich komórkach organizmu, ale w dużych stężeniach obecna jest głównie w makrofagach szpiku, w śledzionie i wątrobie. Składa się z 24 monomerów,

które zbudowane są z polipeptydowych łańcuchów typu ciężkiego (H) lub lekkiego (L) kodowanych przez dwa różne geny FTH i FTL zlokalizowane odpowiednio na chromosomie 11q i 19q. mRNA obydwu genów zawiera element odpowiedzi na żelazo (IRE: *iron response element*), który po związaniu z białkami regulatorowymi żelaza (IRP 1 lub 2: *iron regulatory proteins 1 or 2*), tłumi jego transkrypcję. Powinowactwo IRP do IRE jest zwiększone w sytuacji niskiego poziomu żelaza, zmniejszone w przypadku podwyższonego poziomu żelaza, prowadząc odpowiednio do zahamowania lub zwiększenia syntezy mRNA ferrytyny [1,2,3]. Monomery ferrytyny łącząc się tworzą kulistą cząsteczkę, która może przechowywać w swoim wnętrzu nawet do 4000 atomów żelaza w postaci jonów Fe^{+3} , ochraniających białkową otoczką. Monomery H łączą się u ssaków z monomerami L, które mają bardzo wydajne miejsca wiązania (zarodkowania) żelaza. Powstają w ten sposób sprawniejsze w procesie wbudowywania żelaza heteropolimery. Proporcja łańcuchów typu H i L jest różna w różnych narządach i dynamicznie regulowana. Oba typy ferrytyny, bogate w monomery H lub L, magazynują żelazo, ale ferrytyna L robi to znacznie lepiej niż H. Poziom ferrytyny H zwiększa się natomiast istotnie w stanach zapalnych. Ma ona w przeciwieństwie do ferrytyny L, zwiększoną aktywność ferrokasydazy. Pozwala jej to na przekształcanie żelaza żelazowego Fe^{+2} w formę żelazową Fe^{+3} . Wygasza w ten sposób stres oksydacyjny. W reakcji Fentona wraz z przekształceniem Fe^{+2} w Fe^{+3} dochodzi do produkcji wolnych rodników hydroksylowych i anionów wodorotlenkowych.



Wolne rodniki stają się źródłem komórkowego stresu oksydacyjnego, uszkodzając DNA, lipidy i białka. Cząsteczki ferrytyny pomagając sekwestrować wolne żelazo w swoim rdzeniu, zapobiegają jego udziałowi w reakcji Fentona oraz późniejszemu uszkodzeniu komórek za pośrednictwem wolnych rodników [1,4-8].

W erytrocytach i sercu dominuje ferrytyna bogata w łańcuchy H, w wątrobie i śledzionie w łańcuchy L. W surowicy znajduje się niewielka ilość stosunkowo ubogiej w żelazo ferrytyny, która prawie w całości składa się z łańcuchów L. Nie odgrywa ona żadnej roli w transporcie i pobieraniu żelaza przez komórki (funkcją taką pełni transferyna). Ma wynoszący 30 godzin okres półtrwania, nie zawiera żelaza i jest w 50-80% glikozylowana. Udział w surowicy glikozylowanej ferrytyny może zmieniać się na skutek przenikania

do niej postaci nieglikozylowanej (wewnątrzkomórkowej) z okresem półtrwania wynoszącym ok. 9 min. Procent glikozylacji ferrytyny w surowicy jest niski m.in. w chorobie Stilla oraz martwicy wątroby, bardzo wysoki wynoszący prawie 100% w niektórych dziecięcych stanach hiperferrytynemii [4-7].

Cytoplazma jest głównym wewnątrzkomórkowym magazynem, w którym znajduje się większość ferrytyny. W sytuacji zwiększonego zapotrzebowania ferrytyna kierowana jest do lizosomów, gdzie ulega degradacji w procesie tzw. ferrytynofagii. Żelazo znajduje się wówczas w cytoplazmie w puli łatwo dostępnego, tzw. nietrwałego żelaza [7,8].

Makrofagi uczestniczą w bezpośredniej fagocytozie starzejących się erytrocytów oraz wychwytywaniu poprzez endocytozę, w której pośredniczy receptor CD163, krążących kompleksów hemoglobiny i haptoglobiny. Następnie przez oksygenazę hemową (HMOX1) hemoglobina jest rozkładana na biliwerdynę, tlenek węgla i wolne żelazo, które może zostać włączone do wewnątrzkomórkowej ferrytyny zapobiegając tworzeniu się toksycznych wolnych rodników [1,9]. Chociaż komórki erytroidalne pobierają żelazo głównie za pośrednictwem transferyny wykazano, że źródłem żelaza może być dla nich również ferrytyna wydzielana przez makrofagi [10]. Specyficzne miejsca wiązania ferrytyny wykryto poza prekursorowymi komórkami erytroidalnymi, również na większości limfocytów B i ok. 30% limfocytów T, na komórkach wątroby i nerek, oligodendrocytach mózgu oraz entero cytach [11].

Wysoki poziom ferrytyny u pacjentów w podeszłym wieku związany jest z wysokim wskaźnikiem ich śmiertelności. Retrospektywna analiza hospitalizowanych w okresie 3 lat 242 pacjentów w wieku >70 lat, u których stężenie ferrytyny wynosiło >1000 $\mu\text{g/l}$ (mediana wieku 79 lat, mediana stężenia ferrytyny 1436 $\mu\text{g/l}$), wykazała u 28,5% przerzuty guzów litych, u 9,5% nowotwory hematologiczne, u 31% zakażenia o nasileniu od posocznicy do wstrząsu septycznego, u 17,7% przyczyny jatrogenne (transfuzje krwi, żelaza lub EPO). Ich szanse na przeżycie 6 miesięcy były mniejsze niż 50% (mediana przeżycia 4,7 miesiąca, śmiertelność w ciągu 6 miesięcy 52,5%) i były jeszcze mniejsze po wykluczeniu przyczyn jatrogennych (mediana przeżycia 3,7 miesiąca, śmiertelność w ciągu 6 miesięcy 57,8%). Prawie 70% z całej kohorty zmarło w okresie 2 lat. Wysokie poziomy ferrytyny były związane ze zwiększoną śmiertelnością nawet po korek-

cie potencjalnych czynników zakłócających w tym poziomie CRP, albumin, PLT, WBC, HGB, transferyny i kwasu moczowego [12].

Rozpoznanie podwyższonego poziomu ferrytyny w surowicy krwi zależy od przyjętej górnej granicy wartości prawidłowych. W Polsce jest to 400 µg/l dla mężczyzn i 200 µg/l dla kobiet. W Wielkiej Brytanii odpowiednio 300-400 µg/l dla mężczyzn oraz 150-200 µg/l dla kobiet. Stwierdza się znaczne różnice w jej stężeniu w zależności od wieku, płci i pochodzenia etnicznego. W surowicy osób zdrowych może wahać się z dnia na dzień o 15% u mężczyzn i 27% u kobiet. Poziomy ferrytyny u dzieci do 2 r.ż. pozostają wysokie w granicach ok. 200 µg/l, od 2 do 12 r.ż. wynoszą ok. 30 µg/l (>100 µg/l występują tylko w chorobach zapalnych i nowotworowych oraz młodzieńczej idiopatycznej hemochromatozie). Średnie wartości w wieku 18 lat wynoszą ok. 25-30 µg/l u kobiet oraz 60-80 µg/l u mężczyzn. Następnie u mężczyzn rosną do plateau z medianą ok. 120 µg/l w 30 r.ż., u kobiet na skutek utraty krwi podczas menstruacji i ciąży zaczynają rosnąć dopiero po 50 r.ż. osiągając plateau z medianą ok. 100 µg/l po 60 r.ż. U ok. 20% mężczyzn stwierdza się wartości ferrytyny >300 µg/l. Poziom >200 µg/l występuje u ok. 9% kobiet (odpowiednio u 3, 10 i 17% w wieku 30-50 lat, 50-70 lat oraz 70 lat i starszych). Wyższe stężenia ferrytyny stwierdza się u czarnych mężczyzn w każdej grupie wiekowej oraz u czarnych kobiet po menopauzie. Generalnie, są one wyższe u mieszkańców Afryki, Karaibów i Azji w porównaniu z osobami rasy białej oraz Latynosami [4,7,13-15].

Badanie poziomu ferrytyny w surowicy jest jednym z najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych krwi w podstawowej opiece zdrowotnej m.in. w Wielkiej Brytanii. Najczęściej stwierdzanymi, poza stanami przeciążenia żelazem przyczynami hiperferrytynemii są choroby wątroby, nadużywanie alkoholu, niewydolność nerek, choroby zapalne, nowotwory złośliwe, choroby hematologiczne i zaburzenia metaboliczne. Ilościowy stosunek tych chorób jest różny w populacji pacjentów ambulatoryjnych oraz wśród pacjentów hospitalizowanych. Niemal w połowie wszystkich przypadków (40-45%) przyczyn jest kilka, przy czym im jest ich więcej, tym poziomy ferrytyny są wyższe [4,16,17]. Generalnie, poziomy ferrytyny powyżej 1000 µg/l są niespecyficznym objawem poważnej choroby, w tym infekcji i choroby nowotworowej. W przypadku powtarzających się transfuzji krwi poziomy poniżej 1500 µg/l wskazują na w większości

akceptowalne przeciążenie żelazem, równe lub większe 3000 µg/l są specyficzne dla znacznego przeciążenia żelazem z ryzykiem uszkodzenia wątroby [6].

Rzadkie przyczyny hiperferrytynemii

Rzadką przyczyną hiperferrytynemii jest hemofagocytarna limfohistiocytoza (HLH: *hemophagocytic lymphohistiocytosis*), charakteryzująca się też pancytopenią, hypertriglicydemią i niewydolnością wielonarządową [5]. W jednym z badań, w którym poddano analizie wyniki badań laboratoryjnych z okresu 5 lat (02.2007-02.2012) ze Szpitala Uniwersyteckiego w Minnesota, bardzo wysokie wartości ferrytyny wynoszące powyżej 10 000 µg/l rozpoznano u 86 pacjentów (19 dzieci i 67 dorosłych). Najczęstszą przyczyną tak ekstremalnie wysokich wartości ferrytyny były powtarzające się transfuzje krwi (37% dzieci, 34% dorosłych), kolejne to choroby wątroby (11% dzieci, 31% dorosłych) oraz choroby nowotworowe krwi (21% dzieci, 15% dorosłych). Pierwotna HLH dotyczyła populacji 11% dzieci oraz tylko 1% dorosłych. Wtórna HLH rozpoznano u 7% pacjentów dorosłych, nie rozpoznano jej wśród dzieci [18].

Bardzo rzadką przyczyną hiperferrytynemii jest uwarunkowana genetycznie hemochromatoza (HH: *hereditary hemochromatosis*). Schorzenie to dotyka 0,25-0,5% mieszkańców Europy Północnej [19]. U typowych homozygot C28CY genu hemochromatozy HFE, ok. 20% mężczyzn i 50% kobiet ma prawidłowy poziom ferrytyny w surowicy [20]. W jednym z badań populacyjnych oceniono częstość występowania HH na poziomie 0,3%. W grupie tej po wykluczeniu m.in. przeciążenia żelazem z innych przyczyn, podwyższone poziomy ferrytyny stwierdzono u 45% pacjentów czyli u 0,13% badanej populacji [15]. Generalnie, różne badania podają różne szacunki ekspresji klinicznej HH, które wahają się od ok. 1% do 28-30% w przypadku homozygot płci męskiej oraz do 1-11,5% płci żeńskiej. Różnice wynikają z badania różnych populacji oraz przyjęcia różnych kryteriów diagnostycznych [21].

Choroby wątroby

Podwyższone poziomy ferrytyny występują praktycznie w każdym przypadku uszkodzenia wątroby. Ryzyko jest szczególnie wysokie u osób uzależnionych od alkoholu. Poziomy żelaza i ferrytyny w surowicy wzrastają stopniowo na wszystkich etapach spożycia alkoholu [22]. W przypadku alkoholowej choroby wątroby stężenia ferrytyny oraz ASAT w surowicy

korelują ze stężeniem żelaza w wątrobie [23]. Również co trzeci pacjent z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD: *nonalcoholic fatty liver disease*) wykazuje cechy zaburzonej homeostazy żelaza na co wskazuje podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy przy prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym wysyceniu transferryny (Tsat). Nagromadzenie żelaza w wątrobie jest spowodowane głównie zahamowaniem jego mobilizacji z hepatocytów i komórek Kupffera. Szkodliwy wpływ wynika z katalizowania procesów powstawania toksycznych rodników hydroksylowych [24]. Wykazano, że 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy podwyższony poziom ferrytyny (>300 µg/L u kobiet, 450 µg/l u mężczyzn) jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zaawansowanego włóknienia wątroby u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby [25].

Obecność alkoholowego lub niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby może sugerować obraz wątroby w badaniu ultrasonograficznym (cechy stłuszczenia). Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza ASAT i GGTP wskazuje na nadmierne spożycie alkoholu. Wirusowe zapalenie wątroby typu B i C powoduje często wzrost poziomu ferrytyny przy prawidłowym wysyceniu transferryny [4,20]. Poziom ferrytyny w surowicy jest podwyższony u pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby korelując z poziomem ALAT, co odzwierciedla prawdopodobnie stopień aktywacji makrofagów w wątrobie [26]. Wykazano, że wysokie poziomy ferrytyny i niskie transferryny są związane z gorszymi wynikami leczenia u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby [27]. Są też istotnie związane ze zwiększoną 90-dniową śmiertelnością wśród pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby [28].

Choroby nerek

Poziom ferrytyny jest podwyższony u prawie połowy pacjentów poddanych hemodializie. Nie reprezentuje on jednak żelaza, które może być dostępne dla erytropoezy. Częstym powikłaniem przewlekłej choroby nerek (PChN) jest bowiem niedobór żelaza. Niedokrwistość w PChN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmierci. Funkcjonalny niedobór żelaza (odpowiednie zapasy, ale niewystarczająca ze względu na zwiększony poziom hepcydyny dostępność żelaza dla prekursorów erytroidalnych) definiuje się, gdy przy podwyższonym poziomie ferrytyny, poziom wysycenia transferryny wynosi $\leq 20\%$.

Bezwzględny niedobór żelaza (znacznie zmniejszone zapasy żelaza) występuje wtedy, gdy przy $Tsat \leq 20\%$, stężenie ferrytyny w surowicy wynosi $\leq 100 \mu\text{g/l}$ u pacjentów przed dializą oraz $\leq 200 \mu\text{g/l}$ u chorych dializowanych. Suplementacja żelaza jest zalecana dla wszystkich pacjentów z PChN i niedokrwistością (w stadium G3-5 dożylnie lub doustnie, u pacjentów dializowanych dożylnie) [29].

Podwyższony poziom ferrytyny w surowicy wraz ze zwiększonym wysyceniem transferryny pozostaje najbardziej dokładnym klinicznie parametrem przeciążenia żelazem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (rosnący poziom ferrytyny i spadek Tsat sugeruje stan zapalny). Aktualne wytyczne podkreślają, że stężenie ferrytyny u pacjentów z PChN leczonych preparatami żelaza stale przekraczające $800 \mu\text{g/l}$ bez objawów zapalenia (prawidłowe CRP) sugeruje przeciążenie żelazem [30]. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (AKI: *acute kidney injury*) wyjściowy poziom ferrytyny w surowicy może być stosowany jako marker prognostyczny powrotu do zdrowia. Jej rola polega prawdopodobnie na ochronie tkanek przed generowanym przez żelazo stresem oksydacyjnym poprzez sekwestrowanie żelaza i ograniczenie jego udziału w reakcjach wytwarzających wolne, czyli reaktywne formy tlenu (ROS: *reactive oxygen species*). Wykazano, że stężenie ferrytyny w surowicy i regeneracja nerek są istotnie dodatnio skorelowane ($r = 0,72$, $p < 0,001$). W analizie wielokrotnej regresji liniowej wyższy poziom ferrytyny związany był z przywróceniem czynności nerek (OR 3,68, CI 2,02-3,97, $p < 0,001$). Optymalny punkt odcięcia dla stężenia ferrytyny został określony w tym przypadku na $240,5 \mu\text{g/l}$, z czułością wynoszącą 75,8% i dodatnią wartością predykcyjną na poziomie 90% [31].

Choroby nowotworowe

Poziom ferrytyny w surowicy jest często podwyższony w przebiegu chorób nowotworowych przede wszystkim hematologicznych oraz w przypadku guzów litych takich jak rak piersi, rak trzustki czy rak wątrobowokomórkowy [7,16,32,33]. Rola ferrytyny została udowodniona m.in. w karcynogenie raka piersi [5]. Proangiogenne poprzez zdolność wiązania się z kininogenem działanie ferrytyny może oznaczać reakcję fizjologiczną w przypadku zapalenia i gojenia się ran, może oznaczać jednak też odpowiedź patologiczną w przypadku wzrostu naczyń guza [6]. Wysoki poziom ferrytyny związany jest z zaawansowanym stopniem

choroby i złym stanem sprawności funkcjonalnej pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym i chłoniakiem Hodgkina. Nie wykryto w przypadku tych chorób korelacji między poziomem ferrytyny a odpowiedzią na leczenie i przeżyciem [34]. W jednym z badań wykazano jednak, że stężenie ferrytyny w surowicy $\geq 500 \mu\text{g/l}$, może być czynnikiem złego rokowania co do przeżycia pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym [35].

Warto zauważyć niedawne badania, które wykazały, że niezmodyfikowana ludzka ferrytyna typu H wiąże się ze swoistym receptorem transferyny I (TfR1), który ulega nadprodukcji w niektórych typach tkanek nowotworowych między innymi w raku płuc i raku piersi. Jeżeli dodatkowo weźmiemy pod uwagę jej unikatową strukturę z pustą wnęką zdolną do tzw. kapsułkowania leków oraz zewnętrzną otoczką, którą można modyfikować zarówno genetycznie jak i chemicznie oraz dodatkowo stabilność termiczną i łatwość produkcji, ferrytyna jako nośnik leku (FDC: *ferritin drug carrier*) czyli tzw. nanoklatka, może stać się ważnym elementem celowanej terapii przeciwnowotworowej [36,37].

Choroby zapalne

Poziom ferrytyny jest podwyższony w stanach zapalnych zarówno ostrych jak i przewlekłych oraz w przebiegu wielu infekcji. Uważa się, że istotną rolę odgrywają tutaj cytokiny, szczególnie interleukiny (IL) 1 α , 1 β , 6 i 18 oraz TNF- α , INF- γ i GM-CSF. Regulacja syntezy ferrytyny jest odpowiedzią na cytokiny zarówno na poziomie transkrypcji jak i translacji w różnych komórkach, w tym w komórkach mezenchymalnych, hepatocytach, monocytach i makrofagach. Głównym potranskrypcyjnym regulatorem translokacji ferrytyny poprzez wpływ na wiązanie między IRE i IRP pozostaje żelazo. Cytokiny zwiększają jednak względną zawartość FTH oraz wpływają bezpośrednio na stopień wiązania IRE z IRP. Mogą też modulować ekspresję ferrytyny poprzez mechanizmy niezależne od IRE. [1].

Podczas infekcji ferrytyna stanowi ważny mechanizm obronny, pozbawiając bakterii niezbędnego dla ich wzrostu żelaza. Działa też ochronnie, ograniczając wytwarzanie wolnych rodników i pośrednicząc w immunomodulacji. Indukcja ferrytyny może być więc ochronną, ujemną pętlą regulacyjną. W skrajnej hiperferrytynemii poprzez działanie prozapalne i immunosupresyjne, może jednak stać się kluczowym elementem rozregulowanej odporności. Niezależnie od

roli mediatora stanu zapalnego, ferrytyna wykorzystywana jest często przez klinicystów jako biomarker (*innocent bystander*), wskazanie do interwencji terapeutycznej, mającej na celu jego opanowanie. Identyfikuje pacjentów z wysokim ryzykiem śmiertelności [1,4,38]. Wysokim stężeniom ferrytyny towarzyszą zazwyczaj podwyższone poziomy białka C-reaktywnego (CRP) oraz prawidłowe wysycenie transferyny [4] Niski poziom Tsat związany jest z towarzyszącą często stanom zapalnym niedokrwistością chorób przewlekłych (ACD: *Anaemia Chronic Disease*), w przebiegu której na skutek działania m.in. hepcydyny, wchłonięte z przewodu pokarmowego żelazo nie może zostać uwolnione z makrofagów, przez co nie jest dostępne w procesie hemopoety. Hepcydyna powoduje również zmniejszenie wchłaniania żelaza w jelitach (większość zachodzi w enterocytach bliższego odcinka jelita cienkiego) [4,5].

Choroby hematologiczne

Różne schorzenia charakteryzujące się nieskuteczną erytropoezą lub hemolizą takie jak talasemia, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, wrodzona sferocytoza, wrodzone lub nabyte niedokrwistości syderoblastyczne, związane są ze zwiększonym wchłanianiem żelaza z przewodu pokarmowego oraz wynikającym z tego zwiększonym poziomem ferrytyny, niezależnie nawet od przeprowadzanych transfuzji krwinek czerwonych [4,39]. Dokładny mechanizm prowadzący do tego wzrostu nie jest poznany. Postawiono hipotezę, że żelazo wytwarzane podczas nieskutecznej erytropoezy i hemolizy pozanacyniowej nie jest łatwo eliminowane, a sama anemia jest silnym bodźcem do jego wchłaniania w jelitach [40]. Udowodniono, że przeładowanie żelazem (*overload*) występuje we wszystkich postaciach rzadkich niedokrwistości hemolitycznych (HHA: *hereditary hemolytic anemia*), nawet u pacjentów u których nigdy nie przeprowadzono transfuzji krwi. Tradycyjnie stosowana wartość odcięcia ferrytyny w surowicy $>1000 \mu\text{g/l}$, a nawet $>800 \mu\text{g/l}$ wydaje się jednak słabym predyktorem przeciążenia żelazem wątroby. Zaleca się więc, aby wszyscy pacjenci z rzadkimi HHA, prawdopodobnie z wyjątkiem pacjentów z poziomem ferrytyny $<500 \mu\text{g/l}$ i Tsat $<45\%$, byli oceniani pod kątem przeciążenia żelazem za pomocą badania MRI [41]. MRI dokładniej w porównaniu z pomiarem spadku stężenia ferrytyny w surowicy ocenia też odpowiedź na leczenie chelatujące (52% pacjentów z talasemią, u których nie wykazano zmniejszenia poziomu ferrytyny w surowicy

pod wpływem leczenia deferyryksem odnotowało spadek stężenia żelaza w wątrobie podczas badania MRI). MRI staje się więc istotnym badaniem w ocenie poziomu żelaza, ponieważ jest nieinwazyjne oraz coraz szerzej dostępne [5,42].

Zespół hiperferrytynemii

Znacząco wysokie poziomy ferrytyny, często przekraczające 10 000 µg/l występują w chorobie Still'a o początku w wieku dorosłym (AOSD: *adult-onset Still's disease*), zespole aktywacji makrofaga (MAS: *macrophage activation syndrome*), katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym (CAPS: *catastrophic antiphospholipid syndrome*) oraz wstrząsie septycznym. Wymienione, rzadkie schorzenia opisywane terminem „zespół hiperferrytynemii”, charakteryzują się zagrażającym życiu stanem zapalnym (*hyperinflammation*) z burzą cytokinową objawiającą się klinicznie niewydolnością wielonarządową, mają podobne wyniki badań laboratoryjnych, odpowiadają też na podobne leczenie (kortykosteroidy, wymiana osocza, dożylnie immunoglobuliny- IVIg). Kluczową rolę w produkcji i wydzielaniu cytokin i ferrytyny odgrywają w tych schorzeniach makrofagi. Prawdopodobnie w środowisku zapalnym bardzo wysoki poziom ferrytyny może być zaangażowany w pewnego rodzaju mechanizm pętlowy prowadzący do skrajnie wysokiej ekspresji mediatorów zapalenia [43]. Hiperferrytynemia jest więc nie tylko wtórnym produktem procesu zapalnego, której wydzielanie jest regulowane przez prozapalne cytokiny, stres oksydacyjny, hormony i lipopolisacharydy, ale też częścią mechanizmu patogennego prowadzącego do rozwoju burzy cytokinowej [44]. Funkcja mediatora prozapalnego jest niezależna od zawartości w niej żelaza [45]. Ferrytyna aktywując szlak sygnałowy czynnika jądrowego κB (NF-κB) prowadzi do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych min. IL-1β oraz tlenu azotu [6,46,47]. Zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych IL-1β, IL-6, IL-12 i TNF-α indukuje zwłaszcza ferrytyna H [48]. Ferrytyna oprócz roli prozapalnej przypisywanej głównie postaci H, może pełnić też funkcję immunosupresyjną. Łącząc się hamuje proliferację limfocytów, podobnie jak makrofagów, komórek erytroidalnych i multipotencjalnych komórek progenitorowych. Mielosupresyjna funkcja ferrytyny H zależy od jej aktywności ferroksozydazy (właściwości tej nie ma ferrytyna L) [49]. Ferrytyna hamuje też reakcję nadwrażliwości typu późnego oraz indukuje produkcję

w limfocytach IL-10, która hamuje wytwarzanie IL-2 oraz proliferację limfocytów [50,51].

Wydaje się więc, że istnieje złożona interakcja między ferrytyną i cytokinami w kontroli mediatorów pro- i przeciwzapalnych. Rola immunosupresyjna w większym stopniu, poprzez między innymi zdolność ferrytyny do indukowania produkcji przez limfocyty przeciwzapalnej IL-10 oraz osłabianie aktywacji kinazy białkowej MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) istotnej dla proliferacji, różnicowania i migracji komórek przez hamowanie receptora chemokin, przypisywana jest ferrytynie H. Immunosupresja może sprzyjać utracie tolerancji i rozwojowi chorób autoimmunologicznych (SLE: *systemic lupus erythematosus*, RA: *rheumatoid arthritis*, MS: *multiple sclerosis*, APS: *antiphospholipid syndrome*). To prozapalne i immunosupresyjne działanie ferrytyny próbuje się tłumaczyć hipotezą tzw. dwóch uderzeń (*two-hit hypothesis*). Aby wysoki poziom ferrytyny był patogenny, może wymagać dodatkowego „uderzenia” w postaci prozapalnego środowiska, specyficznej infekcji lub szczególnego tła genetycznego [6,43,44].

Hiperferrytynemia została obok poziomu IL-6 zidentyfikowana jako czynnik złego rokowania w przypadku chorych z infekcją SARS-CoV2. W badaniu w którym uczestniczyła bardzo duża grupa 10 614 pacjentów z potwierdzonym COVID-19 poziom ferrytyny był znamienne wyższy u chorych z ciężkim przebiegiem choroby ($p < 0,001$). Istotnie wyższe poziomy ferrytyny stwierdzono u tych pacjentów, którzy zmarli w porównaniu z pozostałymi ($p < 0,001$). Były też wyższe u chorych z co najmniej jedną chorobą współistniejącą, w tym cukrzycą, powikłaniami zakrzepowymi i chorobą nowotworową ($p < 0,001$) [52]. Również w innych badaniach wykazano istotnie wyższe poziomy ferrytyny u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby COVID-19 [53]. Postawiono więc hipotezę, że COVID-19 w przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby powinien zostać zaliczony do zespołu hiperferrytynemii [48,54].

Zespół metaboliczny i inne przyczyny hiperferrytynemii

Przyczyną hiperferrytynemii może być zespół metaboliczny, z jego podstawowymi cechami takimi jak otyłość, hiperglikemia, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Podwyższony poziom ferrytyny koreluje u tych chorych z nieznacznie zwiększonymi zasobami żelaza w wątrobie, zwiększoną produkcją hepcydyny,

prawidłowym wysyceniem transferyny oraz z podwyższonymi poziomami innych prozapalnych cytokin [55]. Wykazano związek między występowaniem cukrzycy i otyłości, a poziomem ferrytyny w surowicy [56]. Szczególnie mocny związek udowodniono między wysokimi poziomami ferrytyny oraz stężeniem glukozy i trójglicerydów [57,58].

Podwyższone poziomy ferrytyny mogą występować w chorobie Parkinsona oraz zespole niespokojnych nóg [5]. Poziom ferrytyny ma też istotną dodatnią korelację z ciężkością przebiegu ostrego niedokrwienego udaru mózgu [59]. Nie udowodniono natomiast, aby hiperferrytynemia zwiększała ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej serca [60].

W przypadku podwyższonego poziomu ferrytyny, najistotniejszym jest odpowiedź na pytania, czy jest to stan wtórny do już znanej przyczyny, czy jest też związany z przeciążeniem żelazem (wtórne przyczyny są bardziej prawdopodobne przy poziomie ferrytyny <1000 µg/l). W szczególności trzeba zapytać pacjenta o spożycie alkoholu i inne czynniki ryzyka wystąpienia chorób wątroby, przeprowadzane transfuzje krwi i suplementacje żelaza, obecność cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i otyłości oraz rodzinne występowanie chorób związanych z przeciążeniem żelazem. Należy wykonać badanie pełnej morfologii krwi obwodowej oraz powtórzyć oznaczenie stężenia ferrytyny, ocenić

wysycenie transferyny, przeprowadzić badania czynnościowe wątroby i nerek oraz badanie podstawowych wskaźników stanu zapalnego OB i CRP (ostre infekcje, krwawienia miesiączkowe i niedawne oddanie krwi mogą przejściowo zmniejszać Tsat u pacjentów z przeciążeniem żelazem). Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, z niewyjaśnionym wzrostem poziomu ferrytyny i Tsat <40% w przypadku kobiet oraz <50% w przypadku mężczyzn, wymagają obserwacji. Stabilne, umiarkowanie podwyższone poziomy ferrytyny mogą nie wymagać dalszych badań. Zmienne stężenia ferrytyny są zwykle obserwowane w stłuszczeniu wątroby oraz w sytuacji nadużywania alkoholu. Utrzymująca się, niewyjaśniona hiperferrytynemia, zwłaszcza przy poziomie >1000 µg/l, wymaga przeprowadzenia dalszych specjalistycznych badań [4].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Paweł W. Królik
Oddział Geriatryczny, Szpital Specjalistyczny w Jasle
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło
☎ (+48 13) 443 77 96
✉ pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo/References

1. Kernan KF, Carcillo JA: Hypoferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29(9):401-9
2. Gozzelino R, Soares MP: Coupling heme and iron metabolism via ferritin chain. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(11):1754-69
3. Kato J, Kobune M, Ohkubo S: Iron/IRP-1-dependent regulation of mRNA expression for transferrin receptor, DMT1 and ferritin during human erythroid differentiation. *Exp Hematol.* 2007;35(6):879-87
4. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJH et al: Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematology* 2018;181(3): 331-40
5. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG et al: Ferritin for the Clinician. *Blood Rev.* 2009; 23(3):95-104
6. Wang W, Knovich MA, Coffman LG et al: Serum Ferritin: Past, Present and Future. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1800(8):760-69
7. Dignass A, Farrag K, Stein J et al: Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis.* 2018;2018:9394060 doi: 10.1155/2018/9394060
8. Arosio P, Elia L, Poli M: Ferritin cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life.* 2017;69(6):414-22 doi: 10.1002/iub.1621
9. Schaer CA, Schoedon G, Imhof A et al: Constitutive endocytosis of CD163 mediates hemoglobin-heme uptake and determines the noninflammatory and protective transcriptional response of macrophages to hemoglobin. *Circ Res.* 2006;99(9):943-50
10. Leimberg MJ, Prus E, Konij AM et al: Macrophages function as a ferritin iron source for cultured human erythroid precursors. *J Cell Biochem.* 2008; 103(4):1211-18
11. Chen TT, Li L, Chung DH et al: TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis. *J Exp Med.* 2005; 202(7):955-65
12. Goldhaber G, Segal G, Dagan A: Hyperferritinemia in the elderly can differentiate the bad from the worst. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31): e21419 doi: 10.1097/MD.00000000000021419
13. Adams PC, McLaren CE, Speechley M et al: HFE mutations in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level <1000 µg/L. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(7):390-92

14. Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons E: Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *J Clin Pathol.* 2010;63(12):1124-6
15. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC et al: Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Eng J Med.* 2005;352(17):1769-78
16. Senjo H, Higuchi T, Okada S, Takahashi O: Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology* 2018;23(10): 817-22
17. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A: The epidemiology of hyperferritinaemia. *World J Gastroenterol.* 2006;12(36):5866-9
18. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N et al: Extreme Hyperferritinemia: Causes and Impact on Diagnostic Reasoning. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(5):646-50
19. Bacon BR: Hemochromatosis: diagnosis and management. *Gastroenterology.* 2001;120:718-25
20. Adams P: Management of Elevated Serum Ferritin Levels. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2008;4(5):333-4
21. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW et al: Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol.* 2018;181(3):293-303
22. Whitfield JB., Zhu G, Heath AC et al: Effect of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(7):1037-45
23. Gordeuk VR, Diaz SF, Onojobi GO et al: Dietary Iron, Alcohol Consumption and Serum Ferritin Concentrations in African Americans. *Blood.* 2006;108(11):1551
24. Datz C, Müller E, Aigner E: Iron overload and non-alkoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017;4292:173-83
25. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA et al: Elevated serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(1):77-85
26. Kotoh K, Ueda A, Tanaka M et al: A high prevalence of extreme hyperferritinemia in acute hepatitis patients. *Hepat Med.* 2009;1:1-8
27. Anastasiou O, Kälisch L, Hakmouni M et al: Low transferrin and high ferritin concentrations are associated with worse outcome in acute liver failure. *Liver Int.* 2017;37(7):1032-41
28. Meier JA, Bokemeyer A, Cordes F et al: Serum levels of ferritin and transferrin serve as prognostic factors for mortality and survival in patients with end-stage liver disease: A propensity score-matched cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(3):332-39
29. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B: Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44-50
30. Mikhail A, Brown C, Williams JA et. al: Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology* 2017;18:345 doi 10.1186/s12882-017-0688-1
31. Dimitrijevic ZM, Salinger-Martinovic SS, Jankovic R, Mitic B: Elevated Serum Ferritin Levels Are Predictive of Renal Function Recovery among Patients with Acute Kidney Injury. *Tohoku J Exp Med.* 2019;248(2):63-71
32. Moore C Jr, Ormseth M, Fuchs H: Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(6):324-8
33. Schram AM, Campigotto F, Mullally A et al: Market hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Clinical trials & Observations. Blood* 2015;125(10):1548-52
34. El-Habashy DM, Tawfik EAR, Alhassanin SA et al: The prognostic significance of baseline serum ferritin in patients with malignant lymphoma. *Ann Oncol. (Abstracts Haematological Malignancies)* 2018; 29(suppl. 9) doi.org/10.1093/annonc/mdy437.017
35. Yoh KA, Lee HS, Park LC et al: The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(1):43-9
36. Truffi M, Fiandra L, Sorrentino L et al: Ferritin nanocages: A biological platform for drug delivery, imaging and theranostics in cancer. *Pharmacol Res.* 2016;107:57-65
37. He J, Fan K, Yan X: Ferritin drug Cartier (FDC) for tumor targeting therapy. *J Control Release.* 2019;311-312:288-300
38. Carcillo JA, Sward K, Scott Halstead E et al: A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(2):143-50
39. Ismail NA, Habib SA, Tallat AA et al: The Relation between Serum Hpcidin, Ferritin, Hpcidin: Ferritin Ratio, Hydroxyurea and Splenectomy in Children with β -Thalassemia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(15):2434-39
40. Barcellini W, Fattizzo B: Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670 doi: 10.1155/2015/635670
41. Straaten S, Biemond BJ, Kerkhoffs J-L et al: Iron overload in patients with rare hereditary hemolytic anemia: Evidence-based suggestion on whom and how to screen. *Am J Hematol.* 2018;93(11):E374-E376
42. Porter JB, Elalfy M, Taher A et al: Limitations of serum ferritin to predict liver iron concentration responses to deferasirox therapy in patients with transfusion-dependent thalassaemia. *Eur J Haematol.* 2017;98(3):280-88
43. Rosário C, Shoenfeld Y: The Hyperferritinemic Syndrome. *Proceedings of the Third Israel-Italy Meeting: Advances in Autoimmunity and Rheumatology, October 23-25, 2013, Tel Aviv, Israel. Isr Med Assoc J.* 2014;16(10):664-65
44. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG et al: The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185
45. Wang W, Knovich MA, Coffman LG et al: Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760-9

46. Wang M-Y, Jia J-C, Yang C-D, Hu Q-Y: Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chin Med. J (Engl)*. 2019;132(23):2856-64
47. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM et al: Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2009;49(3):887-900
48. Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O et al: Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-11 doi: 10.1038/s41598-020-69031-w
49. Broxmeyer HE, Cooper S, Levi S et al: Mutated recombinant human heavy-chain ferritins and myelosuppression in vitro and in vivo: a link between ferritin ferroxidase activity and biological function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(3):770-4
50. Harada T, Baba M, Torri I et al: Ferritin selectively suppresses delayed-type hypersensitivity responses at induction or effector chase. *Cell Immunol*. 1987; 109(1):75-88
51. Gray CP, Franco AV, Arosio P et al: Immunosuppressive effects of melanoma-derived heavy-chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production. *Int J Cancer*. 2001;92(6):843-50
52. Cheng L, Li H, Li L et al: Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34(10): e23618 doi: 10.1002/jcla.23618
53. Dahan S, Segal G, Katz I et al: Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med. Assoc J*. 2020; 8(22): 429-34
54. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS et al: On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(7):1059-63
55. Chen LY, Chang SD, Sreenivasan GM et al: Dysmetabolic hyperferritinemia is associated with normal transferrin saturation, mild hepatic iron overload, and elevated hepcidin. *Ann Hematol*. 2011;90(2):139-43
56. Andrews M, Soto N, Arredondo-Olguin M: Association between ferritin and hepcidin levels and inflammatory status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nutrition*. 2015;31(1):51-7
57. Suárez-Ortegón MF, Ensaldo-Carrasco E, Shi T et al: Ferritin, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2018;275:97-106
58. Wang M, Zhao A, Szeto IM-Y et al: Association of serum ferritin with metabolic syndrome in eight cities in China. *Food Sci Nutr*. 2020;8(3):1406-14
59. Garg R, Aravind S, Kaur S et al: Role of serum ferritin as a prognostic marker in acute ischemic stroke: A preliminary observation. *Ann Afr Med*. 2020;19(2):95-102
60. Reyes C, Pons NA, Reñones CR et al: Association between serum ferritin and acute coronary heart disease: A population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2020;293:9-74 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.011