

# Wrodzona hemochromatoza

Hereditary haemochromatosis

Marek Hartleb<sup>1</sup>, Jacek Pająk<sup>2</sup>, Piotr Paleń<sup>3</sup>, Katarzyna Roj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (2): 116–124

**Słowa kluczowe:** wrodzona hemochromatoza, patofizjologia, diagnostyka, leczenie.

**Key words:** hereditary haemochromatosis, pathophysiology, diagnosis, treatment.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Katedra i Klinika Gastroenterologii Śląskiej Akademii Medycznej, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 32 789 44 01, e-mail: lakmus@poczta.wprost.pl

## Streszczenie

Pierwotna hemochromatoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w której zaburzenia homeostazy żelazowej są wynikiem mutacji genu HFE lub innych genów (np. hemojuweliny, hepcydyny lub ferroportyny). Zwiększone wchłanianie jelitowe lub zaburzenia międzykomórkowej cyrkulacji żelaza odpowiadają za jego nadmierne gromadzenie w wątrobie, trzustce, mięśniu sercowym i innych narządach. Wzrost komórkowego stężenia żelaza prowadzi do stresu oksydacyjnego z wtórnym czynnościowym i strukturalnym uszkodzeniem narządów. Powszechnie aprobuje się wykonywanie genetycznych badań przesiewowych u najbliższych krewnych chorych na hemochromatozę, natomiast zasady programów przesiewowych w całej populacji nie zostały jeszcze ustalone. W niniejszej pracy przedstawiono poglądy na patofizjologię hemochromatozy oraz zasady rozpoznawania i leczenia tej choroby.

## Abstract

Primary haemochromatosis is a genetic disorder in which impaired iron homeostasis is an effect of mutations in the HFE gene or other genes (e.g. hemojuvelin, hepcidin or ferroportin). Excessive intestinal absorption or disorders in intercellular circulation of iron are responsible for its progressive deposition in the parenchymal cells of the liver, pancreas, heart and other organs. The excess iron deposition results in functional insufficiency and cellular damage of the involved organs. There is general agreement that first-degree relatives of patients with hereditary haemochromatosis should be screened for the disease; however, a population screening strategy is still not established. In this article we review new pathophysiological concepts of haemochromatosis, as well as diagnostic and therapeutic principles in this disease.

## Opis przypadku

60-letnia emerytowana nauczycielka zwróciła się do lekarza rodzinnego z powodu dolegliwości charakterystycznych dla zespołu jelita drażliwego (ból brzucha, wzdęcia, luźne stolce). Badanie fizykalne ujawniło nieoczekiwane powiększoną wątrobę, zwłaszcza w zakresie lewego płata, o wyraźnie wzmożonej spoistości. Stwierdzono też zmiany zwyrodnieniowe stawów międzypaliczkowych. Krwawienia miesięczne wygasły w 42. roku życia. Pacjentka nie nadużywała alkoholu ani nie zażywała leków potencjalnie hepatotoksycznych. W przeszłości nie przeżyła ostrego wirusowego zapalenia wątroby, nie wykryto też markerów zakażenia wirusami hepatotropowymi (antygen HBs i przeciwciała anty-HCV). Stężenia surowicze bilirubiny, całkowitego białka,

albuminy, gamma-globulin, ceruloplazminy i alfa-fetoproteiny były prawidłowe. Stwierdzono następujące aktywności enzymów wątrobowych: ALT 71–86 IU/l, AST 59–75 IU/l, fosfataza zasadowa 56–64 IU/l, GGTP 52–85 IU/l. Wskaźnik protrombinowy miał wartość 68%. W badaniu ultrasonograficznym wymiar podłużny prawego płata wynosił 14 cm, echogeniczność wątroby była podwyższona. Nie znaleziono ultrasonograficznych cech nadciśnienia wrotnego. Stężenie surowicze żelaza wynosiło 176 µg/dl, całkowita zdolność wiązania żelaza 232 µg/dl (wskaźnik saturacji transferyny 75,8%), a stężenie surowicze ferrytyny 2540 ng/ml (norma <300 ng/ml). Badanie genetyczne wykonane metodą PCR wykazało obecność mutacji C282Y +/- . W obrazie rezonansu magnetycznego stwierdzono osłabienie sygnału wątrobo-

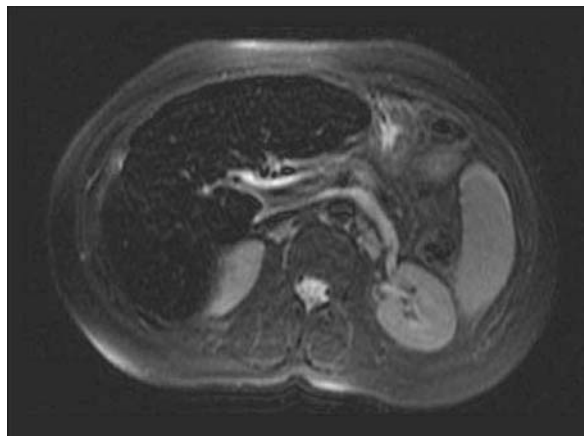
wego w sekwencji T2 (ryc. 1). Wykonano biopsję wątroby, a badanie histopatologiczne wykazało włóknienie trzeciego stopnia oraz gromadzenie żelaza w obrębie hepatocytów i cholangiocytoz (ryc. 2A–C).

### Mechanizmy regulacji jelitowego wchłaniania żelaza

Całkowita zawartość żelaza w organizmie wynosi 3–4 g, lecz tylko 1 g jest zgromadzony w narządach mięszkowych. Pozostałe żelazo znajduje się w bezustannym obiegu wewnętrznym. W procesie tym największy udział przypada makrofagom, które na drodze fagocytozy erytrocytów na przemian kumulują i uwalniają 20–30 mg żelaza na dobę [1]. Jediną drogą dopływu nowego żelaza do ustroju jest wchłanianie jelitowe. Z uwagi na brak mechanizmów eliminacji nadmiaru żelaza, wchłanianie jelitowe jest najważniejszym elementem ustrojowej homeostazy tego metalu. Z dwunastnicy wchłania się ok. 1 mg żelaza na dobę, a więc mniej niż 10% jego średniej zawartości w diecie europejskiej, co jednak w pełni wystarcza na pokrycie bieżących strat tego metalu, wynikających ze złuszczenia się naskórka i nabłonka przewodu pokarmowego. Wielkość jelitowego wchłaniania żelaza ulega wzrostowi w przypadku spadku zawartości metalu w tkankach lub pobudzenia erytropoezy (np. po krwotoku). Choć mechanizmy odpowiedzialne za regulację ilości wchłanianego żelaza z dwunastnicy nie zostały całkowicie poznane, ostatnie lata przyniosły na ten temat dużo nowych informacji. Nowe badania wskazują na istnienie zarówno *lokalnej* – czyli ograniczonej do kosmka jelitowego – regulacji wchłaniania żelaza, jak również regulacji systemowej, polegającej na *zdalnej* kontroli tego procesu przy udziale jednego lub kilku hormonów [1–3].

Wchłanianie żelaza odbywa się w enterocytach, które dojrzałość absorpcyjną zdobywają podczas migracji z krypt dwunastniczych w kierunku szczytu kosmków. Największą ekspresję białek odpowiedzialnych za absorpcję żelaza obserwuje się w dojrzałych enterocytach. Białko DMT1 (*divalent metal transporter-1*) to przezbłonowy nośnik żelaza umożliwiający wniknięcie tego metalu ze światła jelita do wnętrza komórki. Wcześniej żelazo poddane jest działaniu dwunastniczego cytochromu -Dcytb, odpowiedzialnego za redukcję  $Fe^{3+}$  do  $Fe^{2+}$  [2]. Część wchłoniętego żelaza jest magazynowana w cytoplazmie enterocytów w połączeniu z ferrytyną, a reszta transportowana przy udziale mobilferryny do błony podstawnej enterocytu, skąd – dzięki hefestynie (oksydaza) i ferroportynie (Ireg1) – przenika do układu krwionośnego, gdzie wiąże się z apotransferyną (ryc. 3).

Proces wchłaniania żelaza stanowi pochodną jego zasobów ogólnoustrojowych i wielkości obrotu, rejestrowanych przez komórki krypt jelitowych. Aparatem wykonawczym jest dojrzały enterocyt. Rolę chemicznych

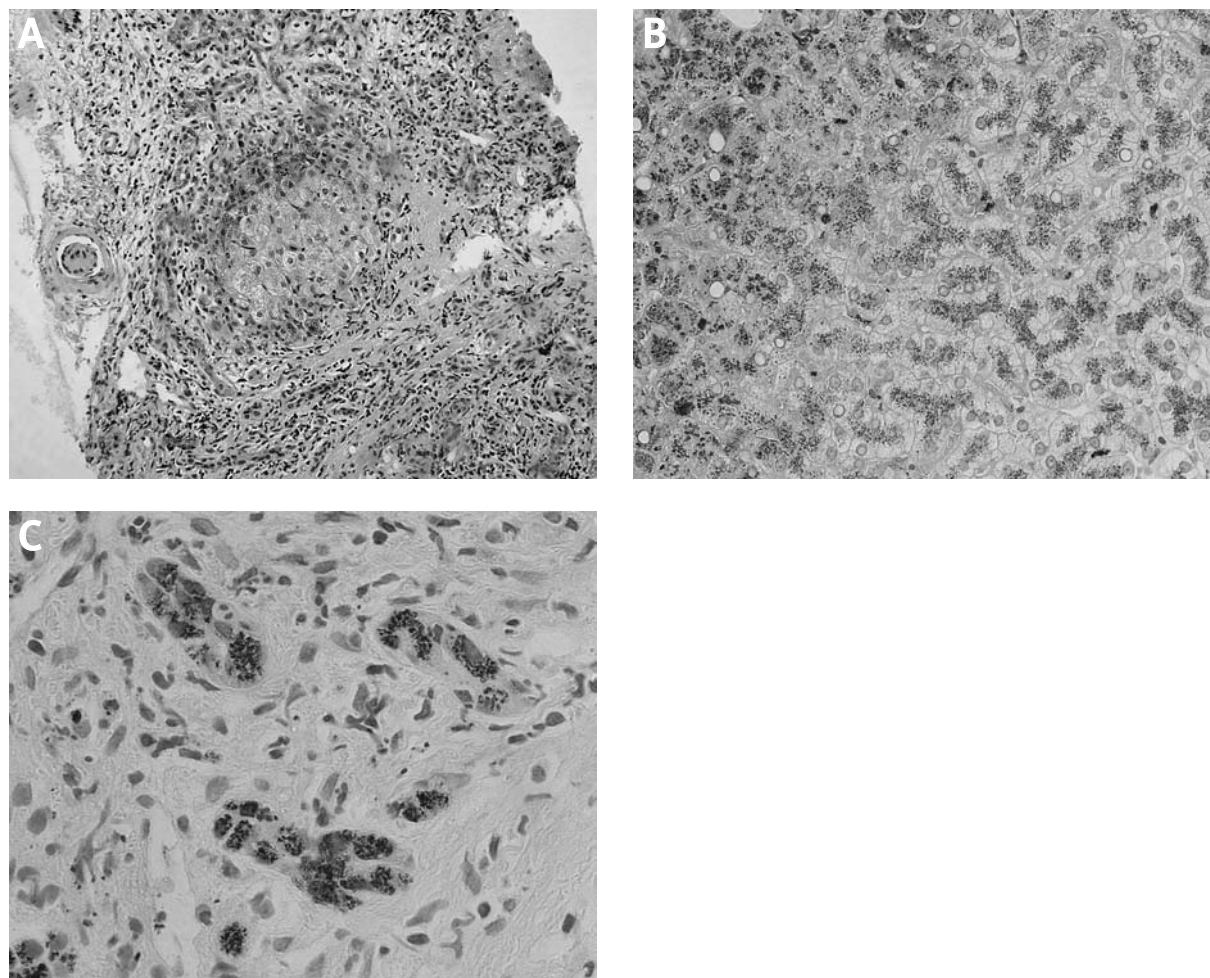


**Ryc. 1.** Obraz rezonansu magnetycznego przedstawiający wątrobę o obniżonej intensywności sygnału w fazie T2

**Fig. 1.** Magnetic resonance presenting T2 hypointensity of the liver

czujników stężenia żelaza we krwi spełniają receptory transferynowe (TfR1), których prawidłowe funkcjonowanie zależy od ekspresji błonowej białka HFE. Największą ekspresję HFE i TfR1 stwierdzono w błonie podstawnej komórek nabłonka krypt dwunastniczych. Po połączeniu z transferynowym żelazem kompleks HFE-TfR1 jest w mechanizmie endocytozy transportowany do wnętrza komórki. W przypadku dużej ilości żelaza w komórkach krypt jelitowych dochodzi do zablokowania transkrypcji mRNA białka DMT1, a w przypadku deficytu żelaza występuje zjawisko odwrotne [1, 2].

W ostatnich latach odkryto istnienie białek mających istotny wpływ na wielkość wchłaniania jelitowego żelaza. Jednym z tych białek jest hepcydyna, której synteza odbywa się w hepatocytach pod wpływem wysokich stężeń osoczowych żelaza lub endotoksyn. Mechanizmy przekazu hepatocytom informacji o aktualnym stężeniu żelaza we krwi nie są znane. Informacje te mogą być przekazywane bezpośrednio za pośrednictwem receptorów transferynowych (TfR2) znajdujących się na powierzchni hepatocytów lub pośrednio z komórek Kupffera, które prezentują na swojej powierzchni kompleks HFE-TfR1. Podstawową funkcją hepcydyny jest hamowanie uwalniania żelaza z enterocytów, makrofagów i hepatocytów w wyniku wiązania i degradacji ferroportyny. Tak więc istnieje odwrotna zależność między stężeniem hepcydyny a stężeniem żelaza we krwi. Interakcja hepcydyny z ferroportyną wydaje się być niezwykle ważnym elementem homeostazy gospodarki żelazowej w warunkach hipoksji, niedokrwistości, niedoboru lub nadmiaru żelaza oraz stanu zapalnego. Transkrypcyjnym regulatorem hepcydyny jest hemojuwelina (HJV), której wysoką ekspresję stwierdzono w wątrobie, mięśniach szkieletowych i sercu [4].



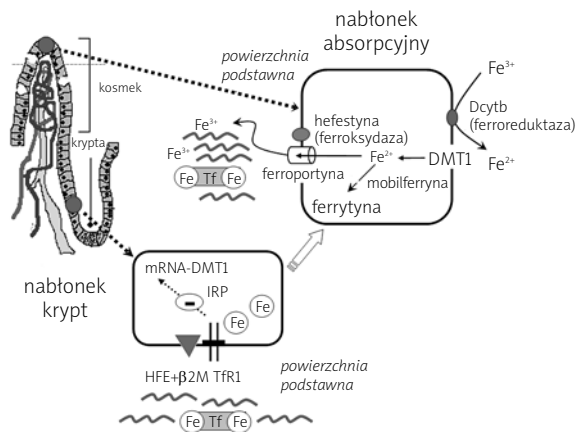
**Ryc. 2.** Badanie histopatologiczne wątroby. Guzkowa przebudowa mięszu wątrobowego z włóknieniem III stopnia. W obrębie guzka widoczne hepatocyty z drobno- i gruboziarnistymi złogami żelaza. Poza guzkiem widoczny rozrost przewodników żółciowych. W przegrodach łącznotkankowych widoczne nacieki zapalne złożone głównie z limfocytów i granulocytów (ryc. 2A, barwienie hematoksylina-eozyna, 100  $\times$ ). Po zastosowaniu żelazocyjanku potasu (metoda Turnbulla) żelazo zostało wybarwione na kolor niebieski. Jest ono obecne niemal we wszystkich hepatocytach (ryc. 2B, 200  $\times$ ) oraz w nabłonku przewodników żółciowych (ryc. 2C, 400  $\times$ )

**Fig. 2.** *Hepatic histopathology. Nodular reconstruction of hepatic parenchyme with stage III fibrosis. Within the nodule hepatocytes show fine- or course- granular iron deposits. Outsider the nodule proliferation of biliary ducts is apparent. In collagenous septa there are inflammatory infiltrates composed mostly of lymphocytes and neutrophils (Fig. 2A, hematoxillin-eosin stain, 100  $\times$ ). After use of ferrous potassium cyanate (Turnbull's method) the iron stained blue. The iron is present in roughly all hepatocytes (Fig. 2B, 200  $\times$ ) and in epithelial cells of biliary ducts (Fig. 2C, 400  $\times$ )*

### Mutacja C282Y

Białko HFE zaliczane jest do białek klasy MHC. Składa się ono z 343 aminokwasów, tworzących krótki fragment cytoplazmatyczny, część śródbłonową i trzy zewnątrzkomórkowe pierścienie, z których dwa zawierają mostki dwusiarczkowe [1]. Podobnie jak inne białka klasy MHC, również HFE jest prezentowane na powierzchni komórkowej dopiero po połączeniu z  $\beta$ 2-mikroglobuliną. W wyniku

punktowej mutacji genu HFE-1 (region HLA-A chromosomu 6) powstaje nieprawidłowe białko, w którym cystyna jest zastąpiona przez tyrozynę w pozycji 282 łańcucha aminokwasowego pierścienia alfa-3 (ryc. 4.). Mutacja C282Y sprawia, że białko HFE traci zdolność wiązania  $\beta$ 2-mikroglobuliny i nie może być prezentowane m.in. na powierzchni nabłonka krypt jelitowych. Dalszą konsekwencją tej mutacji jest niezdolność HFE do formowania kompleksu z receptorem transferynowym – TfR1, i upośle-



**Ryc. 3.** Fizjologia dwunastniczego wchłaniania żelaza (komentarz w tekście). Tf – transferyna, TfR – receptor transferynowy, β2M – beta2-mikroglobulina, Fe – żelazo

**Fig. 3.** Physiology of duodenal absorption of iron (commentary in the text)

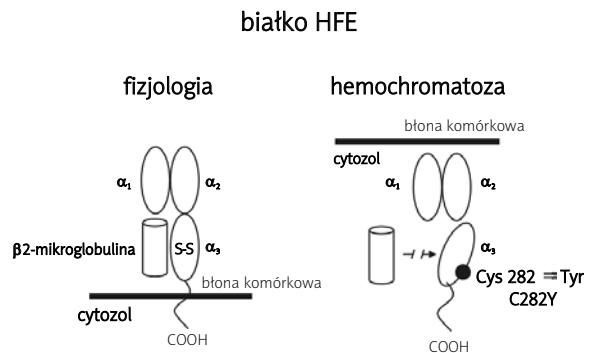
Tf – transferrin, TfR – transferrin receptor, β2M – beta2-microglobulin, Fe – iron

dzenie transportu żelaza z krwi do wnętrza nabłonka krypt dwunastniczych. Deficyt żelaza w nabłonku krypt odpowiada z kolei za nadekspresję w dojrzałym enterocyście przezłonowych transporterów żelaza, tj. DMT1 i ferroportyny. Wielonarządowe gromadzenie żelaza rozwija się także u transgenicznych myszy pozbawionych ekspresji białka HFE bądź β2-mikroglobuliny, stopień przeciążenia żelazem zależy jednak od szczepu myszy, co sugeruje udział genów modyfikujących [5].

Wchłanianie dwunastnicze żelaza u chorych na wrodzoną hemochromatozę jest 2–3-krotnie większe niż u osób zdrowych. Wynika z tego, że dodatni bilans żelazowy wynosi 1–2 mg/dobę, czyli 350–700 mg/rok. Gromadzenie żelaza jest znacznie wolniejsze w okresie dojrzewania z powodu zwiększonego zapotrzebowania na ten metal oraz u kobiet w okresie czynności hormonalnej jajników z powodu menstruacji. W efekcie u kobiet objawy kliniczne hemochromatozy rozwijają się 5–10 lat później niż u mężczyzn. Mała dynamika gromadzenia żelaza w narządach i wysoka zdolność adaptacyjna białkowych magazynów żelaza (ferrytyna, hemosyderyna) sprawiają, że objawy kliniczne hemochromatozy pojawiają się zwykle ok. 50. roku życia. W okresie objawowej hemochromatozy nadmiar żelaza ustrojowego waha się od 20 do 50 g [6, 7].

### Inne mutacje

Mutacja C282Y nie jest jedyną mutacją białka HFE. W pierścieniu alfa-1 tego białka może pojawić się mutacja H63D (histydyna → kwas asparaginowy), która w for-



**Ryc. 4.** Wpływ mutacji C282Y na procesy przyłączania β2-mikroglobuliny i prezentacji błonowej białka HFE

**Fig. 4.** Influence of C282Y mutation on binding of β2-microglobulin and membrane presentation of protein HFE

mie heterozygotycznej występuje aż u 25% zdrowych osób. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że u homozygot H63D +/+, które stanowią 3–5% populacji oraz u złożonych heterozygot C282Y/H63D mogą wystąpić zespoły przeciążenia żelazem małego lub umiarkowanego stopnia [8, 9]. Nierozstrzygniętym problemem jest także i to, w jakim stopniu te genotypy modyfikują tak często występujące choroby, jak cukrzyca, choroba reumatyczna lub alkoholowe i niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Istnieją też kazuistyczne opisy przypadków hemochromatozy wynikających z bezsensownych mutacji lub przesunięcia ramki odczytu HFE [1].

Mutacje genów kodujących syntezę hemojuweliny i hepcydyny odpowiadają za młodzieńczą postać hemochromatozy (HFE-2), cechującą się ciężkim przebiegiem klinicznym, z niewydolnością serca i hipogonadyzmem jako głównymi objawami chorobowymi [10]. Konsekwencją tych mutacji jest deficyt hepcydyny, prowadzący do zwiększonego uwalniania żelaza z enterocytów i makrofagów, a następnie do wzrostu stężenia tego metalu w narządach. Objawy choroby pojawiają się zwykle ok. 20. roku życia. Inną genetycznie uwarunkowaną przyczyną hemochromatozy jest mutacja genu kodującego receptor TfR2. Choroba ujawnia się wtedy po 30. roku życia, a obrazem klinicznym przypomina przedwczesną postać klasycznej hemochromatozy HFE-1 [11]. Mutacje genu kodującego ferroportynę powodują hemochromatozę, w której dochodzi do przetadowania żelazem makrofagów (defekt uwalniania żelaza). Z kolei u chorych z wrodzoną hipo- lub aceruloplazminemią żelazo z powodu nieutlenienia go przez ceruloplazminę (ferrooksydaza) traci zdolność przezłonowego transportu i ulega retencji w narządach trzewnych i mózgu. Aceruloplazminemia objawia się niedokrwistością,

uszkodzeniem układu pozapiramidowego, ataksją mózdkową, zwyrodnieniem siatkówki i postępującym otępieniem [12]. Zmniejszona ekspresja ferroportyny i ceruloplazminy powoduje wzrost stężenia tylko ferrytyny (WST może być prawidłowy). Z tego powodu różnicowanie hemochromatozy spowodowanej mutacją genu ferroportyny z hiperferrytynemią towarzyszącą zespołowi metabolicznemu i hemosyderozą może być trudnym problemem diagnostycznym. Decydującym badaniem jest biopsja wątroby z pomiarem tkankowym stężenia żelaza, gdyż wskaźnik wątrobowy żelaza u chorych z zespołem metabolicznym nie przekracza 1,9  $\mu\text{mol/g/rok}$ . W tabeli I scharakteryzowano wszystkie znane zespoły przeciążania żelazem na podłożu mutacji genowych.

### Czy wrodzona hemochromatoza jest najczęstszą chorobą metaboliczną uwarunkowaną genetycznie?

Badania genetyczne przeprowadzone u osób rasy białej z obrazem klinicznym hemochromatozy, zamieszkujących Europę lub Amerykę Północną, ujawniają obecność mutacji C282Y +/- u 85–95% badanych. Dane te nie odnoszą się do krajów azjatyckich. Z kolei w krajach Europy Południowej (Włochy, Grecja, Portugalia) hemochromatoza występuje znacznie rzadziej niż w Europie Północnej, a odsetek homozygot C282Y wśród osób chorujących wa-

ha się od 30% do 64% [1]. Przyczyny regionalnych różnic występowania mutacji C282Y nie są znane. Wysoce prawdopodobna jest hipoteza o pozytywnej selekcji ewolucyjnej, która w warunkach ograniczonego dostępu do żelaza w północnej strefie klimatycznej pozwalała przetrwać tylko osobnikom z mutacją C282Y, wchłaniającym z przewodu pokarmowego ponadfizjologiczne ilości tego metalu.

Według wyników badań populacyjnych przeprowadzonych w Europie, Ameryce Północnej oraz Australii częstość mutacji C282Y wśród przedstawicieli rasy białej wynosi 1/8–10, a osobnicy homozygotyczni pojawiają się w zdrowej populacji z częstością od 1/200 do 1/400 [7, 13]. Opierając się na błędnym założeniu, że genotyp C282Y +/- nieuchronnie prowadzi do klinicznie jawnej hemochromatozy, chorobę tę przedwcześnie ogłoszono najczęstszą anomalią metaboliczną uwarunkowaną genetycznie. Oczekiwanej częstości występowania hemochromatozy nie potwierdziły jednak szeroko zakrojone badania przekrojowe, w których stwierdzono, iż u homozygot C282Y podwyższony wskaźnik saturacji transferyny i/lub stężenie ferrytyny występuje tylko w 38–50% przypadków [14, 15]. Poza tym istotne przeciążenie ustroju żelazem, mające niekorzystny wpływ na czas przeżycia, występuje tylko u 10–33% homozygot. Również badania kohortowe nadzorujące osoby

**Tabela I.** Zespoły wrodzonych hemochromatoz  
**Table I.** Syndromes of hereditary hemochromatoses

TYP	HFE-1		HFE-2A	HFE-2B	HFE-3	HFE-4	Acerulo-plazminemia
gen/białko	HFE		HJV/ hemojuwelina	HAMP/ hepcydyna	receptor Tf2	SLC40A1/ ferroportyna	ceruloplazmina
mutacja	C282Y	C282Y/H63D	G320V	G71D	M172K	V162 del	>30 mutacji
mapowanie	6p21.3		1q21	19q13	7q22	2q32	3q23–24
dziedziczenie	recesywne	recesywne	recesywne	recesywne	recesywne	dominujące	recesywne
początek objawów (rok życia)	40–60	40–60	10–30	10–30	>30	<30	25–60
przebieg kliniczny	średnio ciężki/ciężki	łagodny/ średnio ciężki	bardzo ciężki	bardzo ciężki	średnio ciężki/ ciężki	średnio ciężki	ciężki
miejsce gromadzenia żelaza	wątroba, trzustka, stawy	wątroba, trzustka, stawy	serce, przysadka, trzustka	serce, przysadka, trzustka	wątroba, trzustka, stawy	makrofagi, wątroba	mózg, trzustka, wątroba
parametry laboratoryjne	WST $\uparrow$ ferrytyna $\uparrow$	WST $\uparrow$ ferrytyna $\uparrow$	WST $\uparrow$ ferrytyna $\uparrow$	WST $\uparrow$ ferrytyna $\uparrow$	WST $\uparrow$ ferrytyna $\uparrow$	WST $\downarrow$ ferrytyna $\uparrow$	WST $\downarrow$ ferrytyna $\uparrow$
leczenie	upusty	upusty	upusty + DFOX i.v.	upusty + DFOX i.v.	upusty	upusty	DFOX s.c.
komentarz	ok. 90% przypadków, słaba penetracja, późna ekspresja	bardzo słaba penetracja	pełna penetracja, szybkie gromadzenie żelaza, zgon z powodu niewydolności serca	bardzo rzadka, opisana u 8 rodzin z Europy Południowej	mutacja bardzo rzadka, w zależności od mutacji	obraz kliniczny zróżnicowany w zależności od mutacji	niskie stężenie Fe i Cu we krwi, anemia poprzedza ataksję i cukrzycę

DFOX – desferoksamina

z genotypem C282Y +/+ przez 17–25 lat ujawniły, że u wielu z nich nie dochodzi do rozwoju obrazu klinicznego hemochromatozy. W badaniach tych choroba wątroby pojawiła się u 9%, cukrzyca u 6%, a zapalenie stawów u 19% osób [15]. Z obserwacji tych dobitnie wynika, że penetracja genotypu C282Y +/+ jest niepełna i – podobnie jak u transgenicznych myszy – zapewne zależna od jeszcze nieznanych genów modyfikujących.

### Problematyka diagnostyczna

Do wczesnych objawów klinicznych hemochromatozy HFE-1 zalicza się powiększenie wątroby z umiarkowanym wzrostem aktywności aminotransferaz, bóle i zmiany zwyrodnieniowe stawów międzypaliczkowych, ogólne osłabienie i bóle w jamie brzusznej [7]. Wszystkie wymienione objawy są jednak mało specyficzne dla tej choroby. W późniejszych stadiach hemochromatozy mogą pojawić się objawy niewydolności endokrynej trzustki (cukrzyca), przysadki mózgowej oraz gonad. U mężczyzn objawami uszkodzenia gonad są impotencja z obniżonym stężeniem surowiczym testosteronu, skąpe owłosienie łonowe oraz atrofia jąder. Z kolei u kobiet występuje przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników. Inne objawy hemochromatozy to: zaburzenia rytmu serca i/lub kardiomiopatia, osteoporoza oraz ściemnienie skóry, będące wynikiem zwiększonego gromadzenia w niej melaniminy [16–20]. Objawem późnej hemochromatozy jest marskość wątroby, w której ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego jest 20-krotnie większe niż w marskości o innej etiologii [21].

U chorych z hemochromatozą występuje zwiększona skłonność do chorób infekcyjnych przewodu pokarmowego, spowodowanych zwłaszcza bakteriami *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* lub *Vibrio vulnificus*. Chorych rutynowo przestrzega się przed spożywaniem owoców morza. Skłonność do infekcji tłumaczy się upośledzoną przez żelazo fagocytozą makrofagów oraz utratą bakteriostatycznego działania transferyny [22].

Podwyższony współczynnik saturacji transferyny (WST) po 12-godzinnej przerwie w spożywaniu posiłków jest badaniem laboratoryjnym o najwyższej czułości w wykrywaniu nadmiaru żelaza. Na drugim miejscu pod tym względem plasuje się zwiększone stężenie ferrytyny. Samo stężenie surowicze żelaza bywa często podwyższone, ale może także mieścić się w górnych strefach wartości prawidłowych. U młodych osób z hemochromatozą HFE-1 WST jest podwyższone, natomiast stężenie ferrytyny może być jeszcze prawidłowe. Z kolei podwyższone stężenie ferrytyny z prawidłową wartością WST przemawia przeciw hemochromatozie HFE-1. Taką konstelację obserwuje się często w stłuszczeniu wątroby na podłożu zespołu metabolicznego, alkoholowej chorobie wątroby oraz ostrych i przewlekłych stanach zapal-

nych (białko ostrej fazy). W grupach podwyższonego ryzyka występowania hemochromatozy, tj. u pacjentów z cukrzycą lub chorobą zapalno-zwyrodnieniową małych stawów, czułość diagnostyczna WST powyżej 40% i stężenia ferrytyny powyżej 300 ng/ml mieści się w granicach 86–100%, lecz swoistość tych parametrów w wykrywaniu C282Y +/+ kształtuje się na niskim poziomie 13–67% [15].

Wartościowym badaniem diagnostycznym jest bezpośredni pomiar stężenia żelaza w biopsji wątrobowym metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej. Ilość stężenia żelaza w 1 g suchej tkanki i wieku pacjenta powyżej 1,9  $\mu\text{mol/g/rok}$  powoduje podejrzenie hemochromatozy [23]. Badanie histopatologiczne wątroby wykazuje obecność złogów żelaza w hepatocytach (brak gromadzenia żelaza w makrofagach) oraz strefowy gradient żelaza w obrębie płacików wątrobowych, a także obecność włóknienia trzeciego lub czwartego stopnia. Biopsji wątroby nie wykonuje się z reguły u osób poniżej 40. roku życia, u których stężenie ferrytyny nie przekracza zwykle 1000 ng/ml. Wynika to z faktu, iż w tym wieku ogólnoustrojowy nadmiar żelaza nie przekracza 20 g, a więc stężenie wątrobowe tego metalu nie osiąga wartości zagrażających integralności hepatocytów.

Przeprowadzone badania wskazują, że istnieje ścisła korelacja między stężeniem wątrobowym żelaza a stopniem osłabienia sygnału wątrobowego, rejestrowanego w sekwencji T2 rezonansu magnetycznego (w porównaniu z sygnałem mięśniowym). Zjawisko to wynika z paramagnetycznych właściwości żelaza, które jest deponowane w wątrobie, lecz nie w mięśniach szkieletowych [24]. Szczególnie wysoką czułość w wykrywaniu żelaza w wątrobie wykazuje interferometr kwantowy (SQUID). Odpowiednim badaniem do wykrywania ognisk raka wątrobowokomórkowego, pozbawionych zdolności gromadzenia żelaza, jest także rezonans magnetyczny. W obrazie tomografii komputerowej przeciążona żelazem wątroba ma zwiększoną gęstość, pod warunkiem nieobecności dużego stłuszczenia hepatocytów.

W przypadku trudności diagnostycznych czynnikiem różnicującym wrodzoną hemochromatozę HFE-1 od innych przyczyn nadmiaru żelaza, które przedstawiono w tabeli II, jest brak niedokrwistości po eliminacji 5 g żelaza (ok. 20 upustów). Kliniką ocenę badań wykonywanych u osób podejrzanych o wrodzoną hemochromatozę przedstawiono w tabeli III.

### Badania przesiewowe

Badania przesiewowe są wykonywane w grupach osób o podwyższonym ryzyku wystąpienia hemochromatozy, do których zalicza się chorych z klinicznymi, laboratoryjnymi lub radiologicznymi cechami przeciążenia żelazem oraz bliskich krewnych pacjentów chorujących na hemochromatozę. U rodzeństwa osoby z genotypem

**Tabela II.** Zespoły przeciążenia żelazem**Table II.** *Iron overload syndromes*

Mechanizm	Choroba
zwiększone wchłanianie żelaza z dwunastnicy podczas spożywania diety o prawidłowej zawartości żelaza	wrodzona hemochromatoza (HFE-1) nieefektywna erytropoeza niedokrwistość sideroblastyczna wrodzona lub nabyta niedokrwistość tarczowatokrwińkowa (talasemia) porfirią skórna późna przewlekłe choroby wątroby – zapalenie typu B i C – alkoholowa choroba wątroby – stłuszczeniowe zapalenie wątroby (zespół NASH) przetoka naczyniowa wrotno-systemowa
nadmierna zawartość żelaza w diecie	<i>african iron overload</i>
liczne przetoczenia krwi	zespoły mielodysplastyczne niedokrwistość sideroblastyczna oporna na leczenie niedokrwistość aplastyczna niedokrwistość sierpowatokrwińkowa niedokrwistość tarczowatokrwińkowa (talasemia)

**Tabela III.** Badania diagnostyczne we wrodzonej hemochromatozie i ocena ich przydatności**Table III.** *Diagnostic tests for hereditary haemochromatosis and assessment of their applicability*

Badanie	Wynik	Komentarz
aktywność aminotransferaz	umiarkowany wzrost 1,5–3 × norma	brak korelacji z aktywnością choroby
stężenie surowicze żelaza	podwyższone lub na górnej granicy normy	norma 105±35 µg/dl (19±6 µmol/l) dla wartości 180–200 µg/dl predykcja pozytywna 61% wynik fałszywie pozytywny w: stanach zapalnych, zakażeniu HCV, chorobie alkoholowej wątroby, NASH, chorobach nowotworowych
wskaźnik saturacji transferyny (WST)	>60% u mężczyzn >50% u kobiet	WST = Fe/TIBC × 100 diagnostyczna czułość 92% diagnostyczna swoistość 93% predykcja pozytywna 86% wartości 45–60% obserwowane w zakażeniu HCV, chorobie alkoholowej wątroby, NASH, chorobach nowotworowych i stanach zapalnych wykonanie badania po nocnej przerwie w jedzeniu eliminuje 80% wyników fałszywie pozytywnych
stężenie ferrytyny	>200 ng/ml u kobiet >300 ng/ml u mężczyzn i u kobiet po menopauzie	ferrytyna >1000 ng/ml, związane z ryzykiem włóknienia wątroby wynik fałszywie pozytywny w: stanach zapalnych, zakażeniu HCV, chorobie alkoholowej wątroby, NASH, chorobach nowotworowych (w większości przypadków prawidłowy WST)
całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC)	obniżona <45 µmol/l	norma: 45–72 µmol/l (305±32 µg/dl)
utajona zdolność wiązania żelaza (UIBC)	obniżona <28 µmol/l	norma: 28–70 µmol/l UIBC = TIBC – stężenie Fe
ocena histopatologiczna wątroby (barwienie hematoksyliną i eozyną)	brązowe ziarnistości w hepatocytach poza tym obraz nieswoisty	stłuszczenie hepatocytów (drobno- i wielkokropłowe) zwyrodnienie glikogenowe jąder ogniskowa martwica hepatocytów apoptoza hepatocytów włóknienie wrotno-płacikowe marskość makronodularna
badanie histochemiczne wątroby (błękit pruski Perlsa)	odczyn dodatni	w obrębie hepatocytów i cholangiocytów odczyn ujemny w obrębie makrofagów

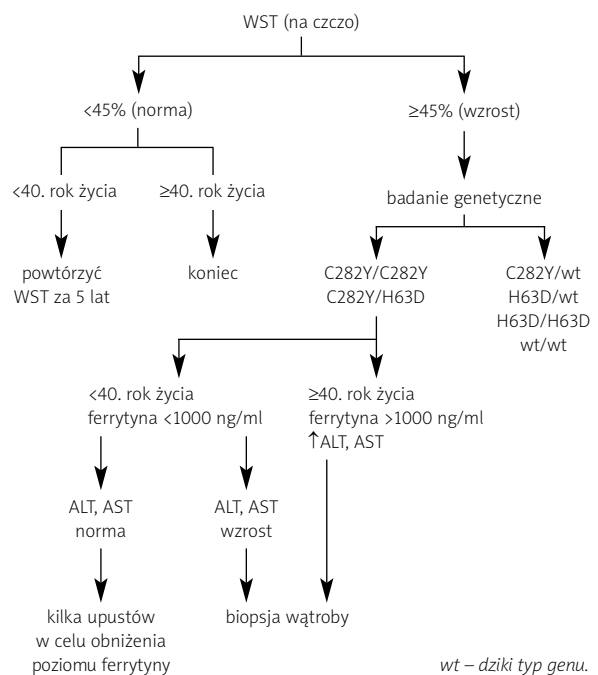
Tabela III. cd.  
Table III. cont.

Badanie	Wynik	Komentarz
pomiar stężenia żelaza w wątrobie (atomowa spektrometria absorpcyjna)	wybitnie podwyższone	norma <1,800 µg/g (36 µmol/g) u chorych >40. roku życia Fe >10 000 µg/g Fe >16 000 µg/g związane z ryzykiem marskości u części chorych z anemią sideroblastyczną i transfuzjami krewi stężenie Fe równie wysokie, jak w hemochromatozie badanie można też wykonać w biopsji deparafinowanym
wskaźnik wątrobowy żelaza = stężenie Fe w wątrobie/wiek	>1,9 µmol/g/rok	pomiar w suchej tkance
rezonans magnetyczny wątroby	osłabienie sygnału wątrobowego w T2	wskazuje na obecność w wątrobie materiału o właściwościach paramagnetycznych wątroba <i>ciemniejsza</i> od mięśni szkieletowych i śledziony
tomografia komputerowa wątroby	wątroba o zwiększonej gęstości (przed podaniem kontrastu <i>i.v.</i> )	podobny obraz spowodowany jest zażywaniem amiodaronu (jod!) stłuszczenie wątroby eliminuje ten objaw
RTG rąk	<i>osteoarthritis hypertrophica chondrocalcinosis</i>	brak korelacji z zasobami żelaza
badanie genetyczne (PCR)	mutacja C282Y/C282Y 85–95% mutacja C282Y/H63D 5–10%	u wielu chorych z tymi mutacjami nie występuje obraz kliniczny hemochromatozy

C282Y +/- prawdopodobieństwo wystąpienia tego samego genotypu wynosi 1:4. Z kolei u potomstwa osoby chorującej na hemochromatozę prawdopodobieństwo homozygotyczności C282Y wynosi ok. 1:20. W badaniach rodzinnych najlepszą z punktu widzenia medycznego i ekonomicznego metodą skriningową jest badanie genetyczne [25]. Z reguły nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych przed 20. rokiem życia z uwagi na fakt, że do tego czasu hemochromatoza nie powoduje uszkodzeń narządowych, a więc nie wymaga leczenia. Wskutek słabej penetracji genotypu C282Y +/- stosowanie badań genetycznych jako elementu badania przesiewowego w populacji ogólnej nie jest przewidywane. Koszt jednostkowego wykrycia hemochromatozy w populacji powyżej 20. roku życia przy użyciu WST i ferrytyny wynosi 2700 dolarów i jest ekonomicznie bardziej korzystny niż onkologiczne badania przesiewowe raka sutka lub jelita grubego [26]. Ogólne zasady postępowania diagnostycznego w zależności od WST, stężenia ferrytyny i wieku przedstawiono na ryc. 5.

## Leczenie

Podstawą leczenia wrodzonej hemochromatozy są powtarzane upusty krwi. Celem pierwszej fazy leczenia (faza uderzeniowa) jest pozabawienie chorego nadmiaru żelaza. Upusty krwi o objętości 400–500 ml, będące ekwiwalentem 225 mg żelaza, przeprowadza się w odstępach tygodniowych. Leczenie prowadzi się pod nadzorem stężenia ferrytyny. Stężenie ferrytyny ≤50 ng/ml stanowi sy-



Ryc. 5. Algorytm badań przesiewowych hemochromatozy opartych na ocenie wskaźnika saturacji transferyny (WST), stężenia ferrytyny i wieku  
Fig. 5. Algorithm of haemochromatosis screening based on transferrin saturation index (WST), plasma ferritin level and age



gnał do zakończenia fazy uderzeniowej leczenia. Terapia podtrzymująca, mająca na celu eliminację bieżącego nadmiaru żelaza, polega również na upustach krwi, wykonywanych jednak w odstępach kilkumiesięcznych. Zaleca się unikanie preparatów zawierających żelazo i witaminę C, nadużywania alkoholu oraz spożywania czerwonego mięsa, zawierającego dużo żelaza hemowego. Zażywanie witaminy C, która uwalnia żelazo z magazynów tkankowych, może powodować zaburzenia rytmu serca. Zastosowanie upustów krwi w okresie przed pojawieniem się marskości wątroby i/lub cukrzycy wiąże się z dobrym rokowaniem [27, 28]. Dowiedziono, że flebotomie mają korzystny wpływ nie tylko na wyniki testów laboratoryjnych, ale także poprawiają ogólne samopoczucie, zmniejszają brzuszne i stawowe dolegliwości bólowe oraz zapotrzebowanie na leki przeciwcukrzycowe [15, 29]. Odrębności terapeutyczne dotyczące genetycznej hemochromatozy, niewynikającej z mutacji C282Y, przedstawiono w tabeli I.

Transplantacja wątroby jest zarezerwowana dla chorych z niewyrównaną marskością wątroby lub rakiem wątrobowokomórkowym. Wyniki leczenia transplantacyjnego są gorsze niż w marskości o innej etiologii, głównie ze względu na skłonność do zakażeń bakteryjnych oraz uszkodzenie mięśnia sercowego. Poza tym we wrodzonej hemochromatozie defekt metaboliczny jest umiejscowiony poza wątrobą, a więc transplantacja nie zapobiega powtórному uszkodzeniu wątroby.

### Piśmiennictwo

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2383-97.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
- Leong WJ, Lonnerdal B. Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *J Nutr* 2004; 134: 1-4.
- Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood* 2005; 106: 2884-9.
- Fleming RE, Holden CC, Tomatsu S i wsp. Mouse strain differences determine severity of iron accumulation in Hfe knockout model of hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2707-11.
- Adams PC, Deugnier Y, Moirand R i wsp. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1997; 25: 162-6.
- Bacon BR, Sadiq SA. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 784-9.
- Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM. HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 953-62.
- Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB i wsp. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1799-805.
- Kelly AL, Rhodes DA, Roland JM i wsp. Hereditary juvenile hemochromatosis: a genetically heterogeneous life-threatening iron-storage disease. *Q J Med* 1998; 91: 607-18.
- Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106: 3710-7.
- Gitlin JD. Aceruloplasminemia. *Pediatr Res* 1998; 44: 271-6.
- Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D i wsp. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably health blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1355-62.
- Schmitt B, Golub RM, Green R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; 143: 522-36.
- Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL i wsp. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006; 145: 209-23.
- Moirand R, Jouanolle AM, Brissot P i wsp. Phenotypic expression of HFE mutations: a French study of 1110 unrelated iron-overloaded patients and relatives. *Gastroenterology* 1999; 116: 372-7.
- Adamson TC, Resnik CS, Guerra J i wsp. Hand and wrist arthropathies of hemochromatosis and calcium pyrophosphate deposition disease: distinct radiographic features. *Radiology* 1983; 147: 377-81.
- Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in haemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med* 1989; 110: 430-6.
- Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW i wsp. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984; 101: 629-32.
- Walton C, Kelly WF, Laing I, Bullock DE. Endocrine abnormalities in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1983; 52: 99-110.
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M i wsp. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 647-51.
- van Asbeck BS, Verbrugh HA, van Oost VA i wsp. Listeria monocytogenes meningitis and decreased phagocytosis associated with iron overload. *Br Med J* 1982; 284: 542-4.
- Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR i wsp. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1270-7.
- Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE i wsp. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212: 227-34.
- Edwards CQ, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1616-20.
- El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 261-9.
- Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ i wsp. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med* 1998; 129: 946-53.
- Niederer C, Fischer R, Purschel A i wsp. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-19.
- McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA i wsp. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999; 106: 619-24.