

## Hemochromatoza pierwotna

### Primary hemochromatosis

Katarzyna Derc, Marian Grzymisławski, Grażyna Skarupa-Szablowska

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Człowieka AM w Poznaniu

#### Streszczenie

Hemochromatoza pierwotna jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą, charakteryzującą się nasilonym wchłanianiem żelaza w dwunastnicy, które prowadzi do zwiększonego deponowania jego w narządach mięsistych i ich niewydolności. W 1996 r. zidentyfikowano 2 mutacje genu *HFE* nazwane C282Y i H63D, które okazały się odpowiedzialne za większość przypadków hemochromatozy pierwotnej. Chociaż podstawowy mechanizm patofizjologiczny jest ciągle nie w pełni zrozumiały, sporo wiadomo o sekwencji zdarzeń, które wiodą do przeładowania organizmu żelazem. Rozwój marskości wątroby u chorych na hemochromatozę jest najważniejszym wyznacznikiem prognostycznym. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego w takim przypadku wzrasta około 200-krotnie. Diagnoza w fazie przedklinicznej z zastosowaniem badań biochemicznych i genetycznych oraz prowadzeniem profilaktycznych krwiopustów może zapobiec powikłaniom choroby. Względnie wysoka częstość występowania choroby oraz fakt, że wczesna diagnoza i leczenie dają normalny średni czas życia chorych, powodują, że populacyjne badania przesiewowe z zastosowaniem oznaczania wysycenia transferyny oraz stężenia ferrytyny w surowicy stają się bardzo użyteczne. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów na patologię, wczesne wykrycie oraz terapię krwiopustami w powyższej jednostce chorobowej.

**Słowa kluczowe:** hemochromatoza pierwotna, żelazo, wątroba, krwiopusty

#### Abstract

Primary hemochromatosis is the most common genetic disease characterised by excessive iron absorption from the duodenum, which leads to its progressive deposition in parenchymal organs and their failure. In 1996 two mutations of *HFE* gene, the gene affected in hereditary hemochromatosis, were identified as C282Y and H63D. The C282Y mutation was shown to be responsible for majority of the primary hemochromatosis cases world-wide. Although the basic defect is still not fully understood, much is known about the sequence of events leading to iron overload. The progression of the liver cirrhosis is the most important prognostic determinant in patients with hemochromatosis. The prevalence of hepatocellular carcinoma increases in that case about 200 times. Preclinical diagnosis using biochemical and genetic testing followed by prophylactic phlebotomy can prevent the complications of the disease if iron depletion is carried out. The relatively high prevalence and the fact that early diagnosis and treatment result in a normal life expectancy cause that population screening with serum transferrin-iron saturation (TS) and ferritin is very useful. The aim of this paper is to present temporary views on pathology, early detection and therapeutic phlebotomy in above mentioned disease entity. (*Gastroenterol. Pol.*, 2001, Vol. 8, No. 2, p. 181-188)

**Key words:** primary hemochromatosis, iron, liver, phlebotomy

Hemochromatoza pierwotna (*Hereditary Hemochromatosis* – HHC) jest najczęstszą chorobą uwarunkowaną genetycznie i najczęstszą dziedziczną chorobą metaboliczną wątroby. Częstość występowania HHC wśród ogólnej populacji szacuje się na 1:200 do 1:400, a nosicielstwo zmutowanego genu dotyczy 6% społeczeństwa. Rozpoznanie choroby przed wystąpieniem marskości wątroby daje szansę leczenia stosunkowo prostymi

i od dawna znanymi metodami. Choroba nie ma wówczas wpływu na długość życia pacjentów (3, 20).

Homeostaza żelaza regulowana jest bezpośrednio przez wchłanianie tego pierwiastka w przewodzie pokarmowym. Głównym czynnikiem regulującym absorpcję żelaza jest wielkość puli magazynowej organizmu. Dzięki mechanizmowi bloku śluzówkowego w warunkach fizjologicznych wchłania się około 10% przyjętego z pokarmem żelaza. Wchłania-

nie to jest nasilone w stanach niedoboru żelaza, a zmniejsza się proporcjonalnie do uzupełniania jego zapasów. W hemochromatozie mechanizmy regulujące gospodarkę żelazową ulegają zaburzeniu, w wyniku czego dochodzi do odkładania nadmiaru żelaza w narządach mięszzowych, postępującego ich uszkodzenia, a następnie niewydolności.

Organizm zdrowego człowieka zawiera około 3-4 g żelaza (70% to hemoglobina, 25% – pula magazynowa: hemosyderyna i ferrytyna, 3% – pula tkankowa: mioglobina, peroksydaza, katalaza, 2% – pula osoczkowa: transferyna i wolne żelazo). W ciągu 10 lat kumulowania około 2 mg żelaza dziennie w organizmie nagromadzić się może aż 40 g tego pierwiastka.

W 1996 r. Feder i wsp. odkryli znajdujący się na ramieniu krótkim chromosomu 6 (6p22) gen nazwany *HFE*, podobny pod względem sekwencji nukleotydowej do genu *HLA-A<sub>3</sub>* i zlokalizowany w jego pobliżu. Gen *HFE* koduje białko należące do białek głównego układu zgodności tkankowej (MHC class I-like) (10). U większości chorych na hemochromatozę pierwotną stwierdza się mutację genu *HFE* (tab. I).

**Tabela I: Podział chorób związanych z nadmierną kumulacją żelaza**

**Table I: Classification of diseases with iron overload**

<p><b>Pierwotna hemochromatoza (wzmoczone wchłanianie żelaza)</b>  <b>Primary hemochromatosis (intensified iron consumption)</b></p> <p>1) dorosłych – zależna od <i>HFE</i>  <i>adults – dependant on HFE</i></p> <p>a) homozygotyczna mutacja genu <i>HFE-C282Y</i>  <i>homozygotic mutation of gene HFE-C282Y</i></p> <p>b) mieszana heterozygotyczna mutacja genu <i>HFE-C282Y/H63D</i>  <i>mixed heterozygotic mutation of gene HFE-C282Y/H63D</i></p> <p>2) niezależna od <i>HFE</i>  <i>independent of HFE</i></p> <p>a) hemochromatoza młodzieńcza  <i>juvenile hemochromatosis</i></p> <p>b) hemochromatoza noworodków  <i>hemochromatosis of neonates</i></p> <p>c) afrykańska odmiana hemochromatozy  <i>African type of hemochromatosis</i></p> <p>d) atransferynemia  <i>atransferinemia</i></p> <p>e) aceruloplazminemia  <i>aceruloplasminaemia</i></p> <p><b>Wtórna hemochromatoza</b>  <b>Secondary hemochromatosis</b></p> <p>1) hemoliza – niedokrwistość mikrocytowa  <i>hemolysis – microspherocytic anaemia</i></p> <p>2) nieefektywna erythropoeza – niedokrwistość syderoblastyczna, <math>\beta</math>-talasemia  <i>non-effective erythropoiesis – sideroblastic anaemia, <math>\beta</math>-thalasaemia</i></p> <p>3) jatrogenna – wielokrotne przetoczenia krwi, preparaty żelaza  <i>iatrogenic – multiple blood transfusions, iron specimens</i></p> <p><b>Mieszana hemochromatoza</b>  <b>Mixed hemochromatosis</b></p> <p>1) porfiriia skórna późna  <i>porphyria cutanea tarda</i></p> <p><b>Hemosyderyzy / Hemosideroses</b></p> <p>1) wzw głównie typu C  <i>hepatitis mainly type C</i></p> <p>2) alkoholowa choroba wątroby  <i>alcoholic liver disease</i></p> <p>3) NASH – niealkoholowe stłuszczenie wątroby  <i>non-alcoholic steatosis of liver</i></p> <p>4) zespolenie wrotno-układowe  <i>porto-systemic anastomosis</i></p> <p>5) zespół Pearsona  <i>Pearson's syndrome</i></p> <p>6) zespół polimetaboliczny X  <i>polymetabolic X syndrome</i></p>
---

Określenie „hemochromatoza wtórna” odnosi się natomiast do stanów patologicznych, w których występuje inna dająca się ustalić przyczyna nadmiernego gromadzenia żelaza w organizmie. Wśród najczęstszych przyczyn wtórnego patologicznego deponowania żelaza wymienia się nieefektywną erythropoezę w przebiegu  $\beta$ -talasemii, niedokrwistości syderoblastycznej, hipoplazji lub aplazji układu erytrocytarnego. Wielokrotne przetoczenia preparatów krwi czy leczenie niedokrwistości niedobarwliwej dużymi dawkami żelaza mogą także być przyczyną wtórnej hemochromatozy. Nadmierna podaż tego pierwiastka w diecie predysponowanych osób powoduje nagromadzenie żelaza w narządach mięszzowych. Przeładowanie organizmu żelazem notuje się także w przewlekłych wirusowych zapaleniach wątroby, alkoholowej chorobie wątroby oraz niealkoholowym stłuszczeniu wątroby. Przewlekłe zapalenie trzustki oraz mukowiscydoza – w wyniku niewydolności egzokrynnej narządu – mogą być przyczyną nadmiernego wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym. Przyczyną hemochromatozy mogą być także zaburzenia w aktywności niektórych enzymów, np. w niedobrze oksydazy ksantynowej. Wyróżnia się ponadto postaci hemochromatozy o mieszanej etiologii, jak hemochromatoza w przebiegu porfirii skórnej późnej, hemochromatoza młodzieńcza, hemochromatoza noworodków, zespół Pearsona oraz hemochromatoza rozwijająca się po założeniu zespolenia wrotno-układowego.

Dotadni bilans żelazowy (stężenie ferrytyny u kobiet przekraczające 200 ng/ml, u mężczyzn przekraczające 400 ng/ml) może występować także w zespole polimetabolicznym, na który składają się: otyłość, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, stłuszczenie oraz tłuszczowe zapalenie wątroby (19).

### Genetyka i częstość występowania

Częstość występowania mutacji genu *HFE* w populacji ogólnej określa się na 5-20%. Dotychczas opisano 2 główne mutacje genu *HFE*: C282Y (zamiana cysteiny na tyrozynę w pozycji 282 łańcucha polipeptydowego) oraz H63D (podstawienie histydyny w miejsce kwasu aspartamowego w pozycji 63) (10). Potwierdzono, iż 60-96% chorych z fenotypem HHC to homozygoty C282Y (3). Najwyższą częstość występowania tego genotypu stwierdza się w północnej Europie, natomiast w krajach śródziemnomorskich oraz w USA mutacja C282Y jest znacznie rzadsza (23, 28). Wskazuje to na możliwość występowania innych determinantów genetycznych, np. mutacja *HFE* – Ossola 502 GAG→TAG, *HFE* – Brianza 506 TGG→TAG, mutacje genu dla  $\beta_2$ -mikroglobuliny oraz genu receptora transferynowego TFR2 (chromosom 7q22) (7, 22, 30). Dotyczy to także hemochromatozy noworodków, jak i postaci młodzieńczej (chromosom 1). Większość heterozygot H63D to przypadki bezobjawowe, a homozygotyczny układ H63D spotyka się bardzo rzadko i nadal pozostaje niejasne, czy prowadzi on do nadmiernego deponowania żelaza w tkankach. Mutacja ta zdecydowanie częściej dotyka ludność zamieszkującą Indie i kraje Azji Mniejszej. Pierwotna hemochromatoza została także opisana wśród ludności afrykańskiej. Nadmierne gromadzenia żelaza w tych przypadkach nie było powiązane z występowaniem mutacji C282Y ani

z żadną inną mutacją genetyczną zlokalizowaną na chromosomie 6. Wiadomo także, iż w 5 do 7% wszystkich przypadków HHC występuje mieszany układ heterozygotyczny C282Y/H63D (10). Znany jest również fakt, iż heterozygoty C282Y są często bezobjawowymi nosicielami genu, a u homozygot stopień przeładowania żelazem jest różny. Wskazuje to na możliwość występowania niepełnej penetracji genetycznej, co potwierdzono w 6% przypadków bezobjawowych homozygot C282Y.

Z powodu lokalizacji genu *HFE* hemochromatoza pierwotna częściej kojarzy się z genotypem układu HLA-A<sub>3</sub>, HLA-B<sub>7</sub> i HLA-B<sub>12</sub>.

Pierwotna wrodzona hemochromatoza dziedziczy się autosomalnie recesywnie. W związku z tym prawdopodobieństwo wystąpienia u dziecka choroby w przypadku jej stwierdzenia u 1 z rodziców wynosi 5%. Jednak z powodu częstego nosicielstwa mutacji prawdopodobieństwo pojawienia się choroby u dziecka heterozygotycznych bezobjawowych rodziców wynosi 25%.

### Patofizjologia

Odkrycie genu *HFE* umożliwiło lepsze zrozumienie mechanizmów jelitowego wchłaniania żelaza, które są istotne dla poznania patogenyzy hemochromatozy. *HFE* jest transmembranalnym białkiem, pozostającym w ścisłym fizycznym i funkcjonalnym związku z  $\beta_2$ -mikroglobuliną oraz receptorem transferynowym (TFR). Komponenta zewnątrzkomórkowa *HFE* składa się z 3 domen nazwanych  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ . Domena  $\alpha_3$  jest miejscem wiązania  $\beta_2$ -mikroglobuliny. W tej części łańcucha polipeptydowego zlokalizowano mutację C282Y. Substytucja cysteiny tyrozyną w pozycji 282 destabilizuje 1 z mostków siarczkowych molekuly *HFE* i zaburza wiązanie  $\beta_2$ -mikroglobuliny. Natomiast mutacja H63D dotyczy domeny  $\alpha_1$  i powoduje zmniejszenie stabilności proteiny. Białko *HFE* znajduje się we wszystkich tkankach, z wyjątkiem centralnego układu nerwowego. Najwyższą ekspresję *HFE* stwierdza się w nabłonku dna krypt dwunastnicy, na powierzchni podstawno-bocznej enterocytów. Wykazano, że do zachowania prawidłowej homeostazy żelaza niezbędne są zarówno prawidłowe białka *HFE*,  $\beta_2$ -mikroglobulina, receptor TF, jak i niezaburzone między nimi interakcje. Mutacja genu *HFE* prawdopodobnie prowadzi do zmniejszonego wychwytu przez enterocyty żelaza związanego z transferyną krwi krążącej, a następnie do paradoksalnego wewnątrzkomórkowego niedoboru żelaza. Kompensacyjny wzrost wchłaniania jonów żelazowych przez enterocyty prowadzi do jego nadmiaru w organizmie i odkładania w narządach mięsnych. Wydaje się, że mechanizm nadmiernej absorpcji żelaza zależy od nasilonej ekspresji lub nadmiernej aktywności niedawno odkrytego transportera żelaza nazwanego DMT1 (poprzednia nazwa Nramp2) oraz IREG1 (14, 17). Obserwacje wzmoczonej aktywności DMT1 poczyniono u homozygot C282Y chorych na hemochromatozę wrodzoną (14).

Dobowa dieta dostarcza zwykle 10 mg Fe<sup>2+</sup>, z czego w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita czczego wchłania się około 10%. Mężczyźni z pierwotną hemochromatozą kumulują 0,6 g żelaza rocznie, kobiety natomiast – około 0,15 g. Z powodu miesiączkowania, poródów, jak i laktacji kobieta traci od 15 do 30 g Fe w ciągu

życia. Za wartość graniczną, po zdeponowaniu której zaczynają się ujawniać toksyczne właściwości żelaza, uznano 20 g. U mężczyzn dochodzi do tego około 50 r.ż. U kobiet natomiast z powodu fizjologicznej utraty krwi następuje to około kilku do kilkunastu lat po ustaniu czynności hormonalnej jajników.

Hemochromatoza jest postrzegana jako modelowy przykład oksydacyjnego uszkodzenia komórek i tkanek. Żelazo, jako pierwiastek z niesparowanym elektronem, jest doskonałym katalizatorem powstawania rodników nadtlenkowych, tlenu singletowego oraz wolnych rodników hydroksylowych. Stres oksydacyjny, wywołany toksycznym działaniem wolnych jonów żelazowych, powoduje wzrost ryzyka martwicy hepatocytów (*sideronecrosis*), włóknienia oraz karcynogenezy także w innych tkankach. Pobudzone martwicą hepatocytów, jak i pod wpływem stresu oksydacyjnego komórki Browicza-Kupffera są źródłem licznych cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TFN- $\alpha$ ) oraz transformującego czynnika wzrostu TGF- $\beta$ 1. Czynniki te stymulują ekspresję genu kolagenu typu I w komórkach gwieździstych – ITO. Możliwa jest także bezpośrednia droga aktywacji komórek ITO poprzez peroksydację lipidów ich błon komórkowych. Wykazano ponadto obecność receptorów dla ferrytyny na powierzchni pobudzonych komórek ITO u chorych na HHC, a ich ilość korelowała ze stopniem nagromadzenia żelaza w wątrobie. Procesowi fibrogenyzy sprzyja niedobór witaminy E lub flawonoidów oraz obecność związków nasilających oksydacyjne działanie Fe, jak np. porfiryny (25). Włóknienie w tkance wątrobowej obserwuje się już przy zawartości żelaza w wątrobie przekraczające 500  $\mu$ mol w 1 g suchej tkanki. Zwłóknienie trzustki rzadko powoduje jej niewydolność egzokrynną, natomiast komórki  $\beta$  wysp trzustkowych wydają się szczególnie wrażliwe na oksydacyjne działanie żelaza. Konsekwencją tego jest hiperglikemia, która – jak udowodniono – pogłębia dodatkowo stres oksydacyjny.

W wielu pracach eksponuje się związek hemochromatozy z wirusowym zapaleniem wątroby (wzw) typu B, C czy G, porfirią skórną późną oraz chorobą alkoholową głównie w kontekście uszkodzenia wątroby (1, 6, 8). W przebiegu przewlekłych zapaleń wątroby notuje się laboratoryjne wykładniki nadmiaru żelaza w organizmie. Zauważono także dodatnią korelację między ciężkością wzw, nasileniem włóknienia a zawartością żelaza w wątrobie (13). Wyniki prób stosowania krwiopustów w przebiegu wzw typu C spowodowały zmniejszenie zawartości żelaza w wątrobie, nie wywarły jednak wpływu na replikację wirusa (1). W porfirii skórnej późnej również występują biochemiczne wykładniki nadmiaru żelaza w organizmie. Częściej także stwierdza się w porfirii mutację C282Y genu *HFE* (27). Nadmiar żelaza hamuje aktywność 1 z enzymów szlaku porfiryнового – dekarboksylazy uroporfirynogenu. Sprzyja to ujawnieniu się porfirii, a upusty krwi prowadzą do remisji choroby. Kliniczne obserwacje potwierdziły synergistyczne działanie hepatotoksyczne alkoholu i żelaza (1). Etyanol zaburza wewnątrzkomórkową równowagę oksydacyjno-redukcyjną, powodując obniżenie cytoplazmatycznego pH i uwalnianie Fe<sup>3+</sup> z połączeń z ferrytyną. Ponadto alkohol etylowy zwiększa jelitowe wchłanianie jonu żelazowego.

Hemochromatozę uważa się obecnie za niezależny czynnik ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Notowano też zwiększoną częstość występowania raka wywodzącego się z nabłonka dróg żółciowych oraz raka jelita grubego u chorych na hemochromatozę (5). Ostatnie badania zaprzeczają jednak zależności występowania raka jelita grubego od mutacji genu *HFE* (16). Dotychczas uważano, że rak wątrobowokomórkowy rozwija się na podłożu zmian marskich, jednak coraz częściej pojawiają się doniesienia o rozwoju raka pierwotnego wątroby w narządzie niedotkniętym włóknieniem (5, 12). Za karcynogenne działanie żelaza odpowiedzialne ma być oksydatywne uszkodzenie DNA (hydroksylacja guaniny) oraz zwiększenie wrażliwości na uszkodzające działanie promieni RTG (26). Ponadto zauważono pronowotworowe działanie żelaza związanego z transferyną (9). Żelazo jako kofaktor reduktazy RNA bierze bezpośredni udział w syntezie DNA, stąd tak wysokie zapotrzebowanie na ten pierwiastek w komórkach nowotworowych. Poczyniono obserwacje, że wolne żelazo hamuje *in vivo* proliferację subpopulacji CD4 limfocytów T, prowadząc do osłabienia mechanizmów obronnych organizmu.

## Objawy i przebieg kliniczny

Objawy hemochromatozy nie występują, dopóki organizm nie zdeponuje odpowiedniej ilości żelaza, a zmiany narządowe rozwijają się stopniowo. Pełnoobjawowa, klasyczna hemochromatoza charakteryzuje się marskością wątroby, cukrzycą, brązowym zabarwieniem skóry (*diabetes bronze*), kardiomiopatią restrykcyjną oraz zapaleniem wielostawowym. Wczesne objawy choroby są mało specyficzne, warto jednak zwrócić uwagę na tzw. zespół trzech A, czyli artralgi, astenii, aminotransferaz. Obecność tych zaburzeń może wskazywać na hemochromatozę. Zdarzają się także przypadki homozygot C282Y, u których jedyną stwierdzaną nieprawidłowością jest podwyższony wskaźnik wysycenia transferyny żelazem. Artralgię zgłasza 25 do 50% chorych i dotyczy ona najczęściej stawów nadgarstkowych oraz międzypaliczkowych środkowych i dalszych (21). W obrazie radiologicznym typowe są zwapnienia torebek stawowych, torbielki kostne oraz sklerotyzacja podchrzęstna. Osteoporoza i chondrokalcynoza powodują dolegliwości bólowe dużych stawów i stawów kręgosłupa. Wzrost aktywności aminotransferaz jest umiarkowany, ale może przekraczać normę kilkukrotnie.

Objawy ze strony układu krążenia występują u około 20% chorych i dotyczą głównie zaburzeń rytmu serca (napadowy częstoskurcz nadkomorowy, ekstrasystolie nadkomorowe i komorowe) oraz niewydolności lewokomorowej. Najczęściej i najwcześniej kardiologiczne powikłania hemochromatozy stwierdzane są w postaci młodzieńczej.

W skórze chorych na hemochromatozę dochodzi do nagromadzenia melaniny w warstwie podstawnej naskórka, a depozyty żelazowe znajdują się przede wszystkim w skórze właściwej w okolicy gruczołów potowych i mieszków włosowych. Stwierdza się cechy zaniku naskórka, mieszków włosowych, jak i gruczołów łojowych. Powoduje to powstawanie charakterystycznych przebarwień o cechach zanikowych, występujących w częściach ciała na-

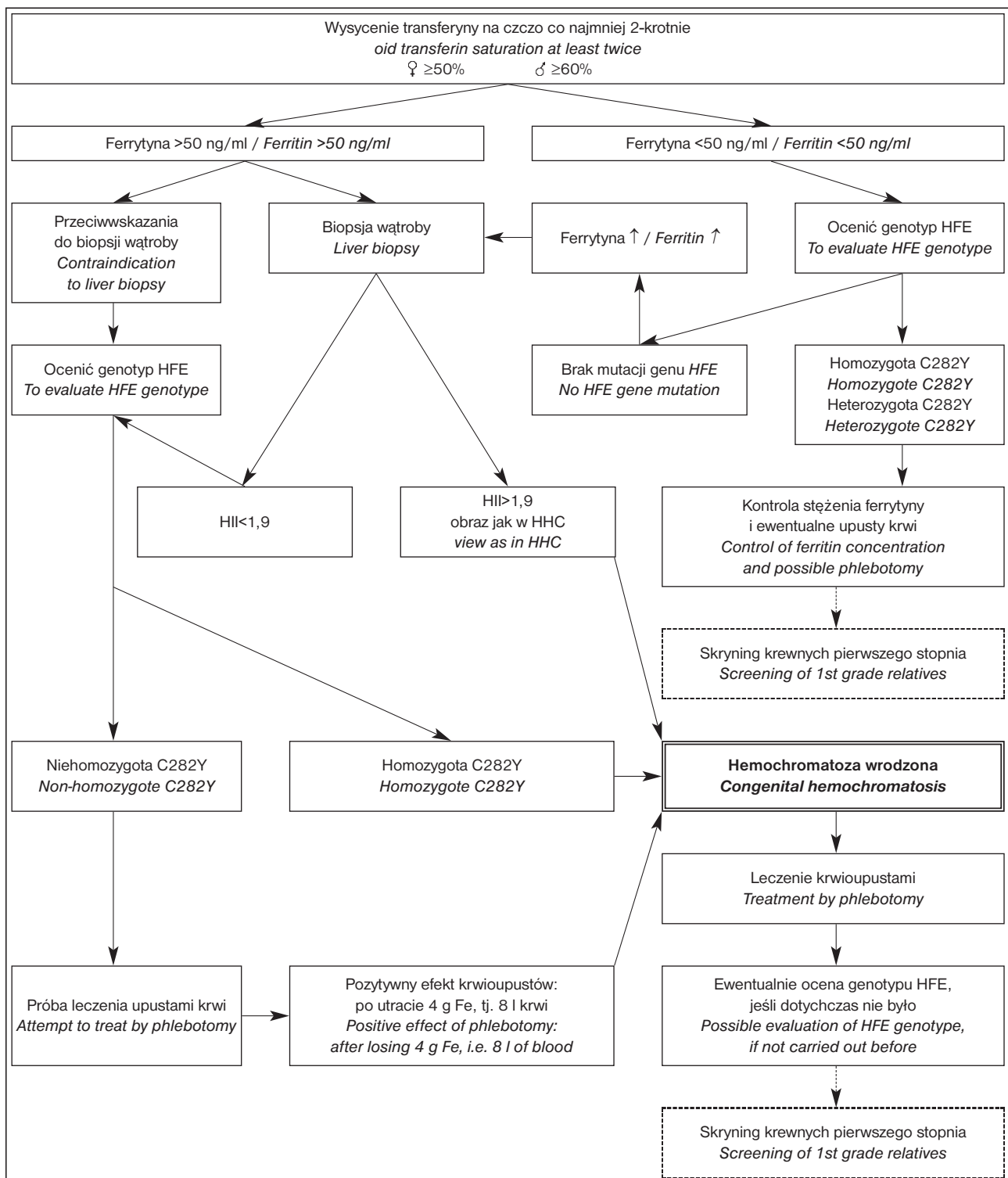
rażonych na promieniowanie słoneczne, tj. na twarzy, szyi, przedramionach, grzbiecie rąk oraz w okolicach narządów płciowych, dołów pachowych i brodawek sutkowych. Czasami przebarwienia występują także na błonach śluzowych i spojówkach. Na skórze można stwierdzić objawy typowe dla marskości wątroby (tj. rumień dłoniowy, pajęczki naczyniowe, ginekomastię).

Wątroba jest twarda, tkliwa, a jej powierzchnia nierówna, drobnoguzkowa. Powiększona wątroba jest przyczyną silnych dolegliwości bólowych w prawym podżebrzu. Jeśli dochodzi do marskości wątroby, to raczej nie towarzyszy jej rozwój nadciśnienia wrotnego, wodobrzusza, jak i powikłań pod postacią krwawienia z żyłaków przełyku.

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów występują u 70 do 80% chorych. Cukrzyca w przebiegu hemochromatozy charakteryzuje się chwiejnym przebiegiem i wykazuje tendencję do kwasicy ketonowej i hipoglikemii. Zaburzenia metaboliczne pogłębiają się, jeśli procesem chorobowym objęte zostają poszczególne gruczoły wydzielania wewnętrznego. Najczęściej dochodzi do niedoboru hormonów części gruczołowej przysadki: TSH, FSH, LH i ACTH, oraz niedoboru hormonów kory nadnerczy. Rdzeń nadnerczy, jak i część nerwowa przysadki nie ulegają uszkodzeniu w przebiegu hemochromatozy. Częstość dolegliwością zgłaszaną przez chorych mężczyzn jest impotencja. U kobiet natomiast z reguły występuje wtórny brak miesiączki lub przedwczesna menopauza. Typowo występuje zanik owłosienia łonowego i pachowego. Jest to konsekwencją hipogonadyzmu hipogonadotropowego oraz bezpośredniego uszkodzenia jąder u mężczyzn.

## Diagnostyka

Wiele biochemicznych i molekularnych metod diagnostycznych umożliwia rozpoznanie choroby w fazie przedklinicznej. Służą do tego celu przesiewowe testy oceniające gospodarkę żelaza, a także wprowadzone niedawno molekularne badania genetyczne. Stopień wysycenia transferyny należy nadal do najczulszych wskaźników diagnostycznych hemochromatozy. Saturację transferyny (TS%) oblicza się, dzieląc wartość stężenia żelaza w surowicy przez TIBC (całkowitą zdolność wiązania żelaza) i mnożąc uzyskany wynik przez 100%. Inna metoda wykorzystuje UIBC, czyli zdolność wiązania niewysyczonego żelaza [TS% = żelazo w surowicy / (żelazo w surowicy + UIBC)]. Wysycenie transferyny u kobiet powyżej 50%, a u mężczyzn powyżej 60% jest swoistym i czułym wykładnikiem nadmiaru żelaza u chorych bez objawów klinicznych. U chorych na hemochromatozę, jak i u 1/3 heterozygot C282Y+/C282Y- występuje podwyższenie stężenia ferrytyny w surowicy. Ferrytyna – białko ostrej fazy – jest mniej specyficznym wskaźnikiem przeładowania żelazem ze względu na wpływ, jakim podlega. Wzrost stężenia ferrytyny stwierdza się mianowicie w chorobach nowotworowych, zakażeniach i przewlekłych stanach zapalnych, chorobach przebiegających z martwicą tkanek oraz w niektórych innych zaburzeniach metabolicznych, np. w chorobie Gauchera. U chorych na hemochromatozę poza podwyższeniem stężenia żelaza w surowicy obserwowano także wzrost stężenia kobaltu, magnezu, cynku



Ryc. 1. Diagnostyka i skryning w hemochromatozie wrodzonej. HII – współczynnik wątrobowy żelaza (wg 29)  
 Fig. 1. The diagnosis and screening in hereditary hemochromatosis. HII – hepatic iron index (wg 29)

oraz ołowiu na skutek nadmiernej ich absorpcji w jelicie cienkim. Rozpoznanie choroby na podstawie stwierdzenia odpowiednich zaburzeń w homeostazie żelaza wymaga potwierdzenia genetycznego obecności mutacji C282Y albo H63D, a w przypadku braku wykładników genetycznych w wyniku biopsji wątroby (3, 29) (ryc. 1).

Biopsja wątroby jest istotnym elementem diagnostycznym w hemochromatozie. W materiale biopsyjnym chorych na HHC stwierdza się cechy marskości zanikowej Laenneca, a barwienie błękitem pruskim Perlsa wykazuje

złogi żelaza w cytoplazmie, jak i w lizosomach hepatocytów. Depozyty żelazowe są największe w hepatocytach okołowrotnych i w sposób charakterystyczny zmniejszają się w kierunku strefy wokół żyłek centralnych (gradient obwodowo-centralny). W miarę jak wzrasta zawartość żelaza w wątrobie, jego nagromadzenie obserwuje się również w nabłonku kanalików żółciowych, komórkach Browicza-Kupffera oraz w fibroblastach. W fazie zacinającej się marskości wątroby w obrazie dominują cechy martwicy hepatocytów i odczynowego włóknienia. Obraz

histopatologiczny w przypadkach wątpliwych genetycznie może wskazać na takie potencjalne przyczyny nagromadzenia żelaza w miększu wątrobowym, jak alkoholowa choroba wątroby (stłuszczenie, nacieki neutrofilowe, ciątka Mallory'ego, obecność złogów żelaza w komórkach Browicza-Kupffera i w makrofagach), niealkoholowe stłuszczenie wątroby czy cechy przewlekłego procesu zapalnego na tle wirusowym. W celach diagnostycznych stosowane są wskaźniki zawartości żelaza w wątrobie. Na podstawie spektrometrii atomowo-absorpcyjnej oznacza się zawartość żelaza w suchej masie wątroby (ilość  $\mu\text{g}$  żelaza w 1 g suchej tkanki) oraz współczynnik wątrobowy żelaza (stężenie żelaza wyrażone w  $\mu\text{mol}$  w 1 g suchej tkanki podzielone przez wiek chorego w latach). W hemochromatozie zawartość żelaza w wątrobie jest równa lub większa od 4000  $\mu\text{g/g}$ , a współczynnik wątrobowy żelaza przekracza 1,9  $\mu\text{mol/g/wiek}$ . Jednak te wyznaczniki przeładowania wątroby żelazem nie są przydatne w różnicowaniu między pierwotną a wtórną hemochromatozą. W różnicowaniu powinna pomóc dokładna analiza funkcji układu krwiotwórczego (nieefektywna erytropoeza) oraz innych potencjalnych przyczyn wtórnej hemochromatozy. Ostatecznie problem ten może rozstrzygnąć badanie genetyczne. Oprócz potwierdzenia rozpoznania hemochromatozy biopsja wątroby dostarcza wielu danych prognostycznych. Stwierdzenie marskości wątroby przesądza o złym rokowaniu, jak i obliuguje do skryningu w kierunku raka pierwotnego wątroby. Nadal poszukuje się prostych i swoistych markerów włóknienia w wątrobie. Ostatnio za potencjalny marker rozpoczynającej się marskości wątroby w HHC uznano podwyższone stężenie krążącego w surowicy kolagenu typu IV (11). Kontrowersyjne jest wykonywanie biopsji wątroby u chorych z potwierdzoną genetycznie hemochromatozą, u których nie stwierdza się biochemicznych cech uszkodzenia komórki wątrobowej (prawidłowa aktywność AIAT) i stężenia ferrytyny w surowicy poniżej 1000 ng/ml. Pierwszym sygnałem rozwoju raka wątroby może być wzrost stężenia  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP). Zalecane jest wówczas wykonanie badania tomograficznego jamy brzusznej. W tomografii komputerowej złogi żelaza w wątrobie nadają jej wysoką gęstość, tj.  $>70$  jH, a różnica gęstości między wątrobą a śledzioną wynosi około 20 jH. Obraz może być fałszywie dodatni u pacjentów zażywających związki zawierające jod. W rezonansie magnetycznym wątroba przeładowana żelazem wykazuje obniżenie emisji sygnału  $T_2$ , co daje obraz tzw. czarnej wątroby. Stopień zmniejszenia sygnału koreluje z ilością zdeponowanego żelaza, stąd metoda rezonansu magnetycznego może służyć do nieinwazyjnego pomiaru zawartości żelaza w wątrobie. Ponieważ komórki nowotworowe zużywają znaczne ilości żelaza i nie depozują go, są widoczne w NMR jako ogniska o prawidłowym sygnale.

## Badania przesiewowe

Mimo postępu w metodach diagnostyki genetycznej i jej dostępności w krajach rozwiniętych nie ma zgody w sprawie skryningu genetycznego HHC. Zaleca się natomiast populacyjne badania przesiewowe, oceniające parametry gospodarki żelazowej (UIBC, TS%), u krew-

nych pierwszego stopnia chorych na hemochromatozę pierwotną w wieku 20-30 lat (2). Celem skryningu jest wczesne wykrycie zaburzenia i rozpoczęcie leczenia upustami krwi, które pozwoli na kontrolę gospodarki żelazem i zapobiegnie powikłaniom choroby. Pacjenci odpowiednio wcześniej poddani terapii krwiopustami nie mają zwiększonego ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, a oczekiwany średni czas życia tych chorych nie różni się od średniego czasu życia osób zdrowych.

## Leczenie

Najsukuteczniejszą metodą leczenia hemochromatozy wrodzonej są terapeutyczne upusty krwi. Krwiopust należy rozpocząć w momencie rozpoznania choroby niezależnie od tego, czy stwierdza się powikłania narządowe, czy nie. Najlepsze efekty uzyskuje się u chorych bez powikłań. Upust 500 ml krwi powoduje usunięcie z organizmu 200 do 250 mg żelaza. W wyniku powtarzanych upustów dochodzi do nasilonej odnowy szpikowej w zakresie układu czerwokrwińkowego, co powoduje mobilizację magazynowej puli żelaza i zmniejszanie jego tkankowych depozytów. Kryteria Hemochromatosis Management Working Group, dotyczące włączania pacjentów do cyklu terapeutycznych flebotomii, przedstawiono w tabeli II (4).

**Tabela II: Kryteria rozpoczęcia leczenia krwiopustami w hemochromatozie pierwotnej (wg 4)**

**Table II: Criteria for initiating therapeutic phlebotomy in primary hemochromatosis (wg 4)**

Kryteria włączenia chorych w cykl terapeutycznych krwiopustów <i>Criteria for including patients in the cycle of therapeutic phlebotomy</i>	
Dotyczy homozygot C282Y, heterozygot mieszaných C282Y/H63D oraz innych osób z fenotypowymi cechami hemochromatozy po wykluczeniu innych przyczyn, które powodują wzrost stężenia ferrytyny w osoczu <i>Concerns homozygotes C282Y, mixed heterozygotes C282Y/H63D and other persons with phenotypic features of hemochromatosis after excluding other reasons which cause increased concentration of ferritin in plasma</i>	
Przypadek <i>Case</i>	Ferrytyna w osoczu <i>Ferritin in plasma</i>
osoby poniżej 18 r.ż. <i>persons under 18 years of age</i>	$\geq 200$ ng/ml
kobiety przed menopauzą niebędące w ciąży <i>non-pregnant women before menopause</i>	$\geq 200$ ng/ml
ciężarne, u których występuje dysfunkcja wątroby i/lub kardiomiopatia zależna od nadmiaru żelaza <i>pregnant women with hepatic dysfunction and/or cardiomyopathy</i>	$\geq 500$ ng/ml
kobiety po menopauzie <i>women after menopause</i>	$\geq 200$ ng/ml
mężczyźni <i>men</i>	$\geq 300$ ng/ml
Uwaga! U wszystkich chorych na porfirię skórną późną należy dążyć do obniżenia stężenia ferrytyny w osoczu do 10-20 ng/ml bez względu na jej wyjściowy poziom <i>Remark! In all patients with porphyria cutanea tarda the concentration of ferritin in plasma should be reduced to 10-20 ng/ml irrespectively of initial level</i>	

Nie ustalono ścisłych wytycznych co do częstości i wielkości krwiopustów. Wydaje się, że utrata 1 j. krwi tygodniowo jest wystarczająca i z reguły dobrze tolerowana przez pacjentów. Mężczyźni tolerują upust 1,5 do 2 j., natomiast dla kobiet, szczególnie w starszym wieku, jedno-

razowa utrata więcej niż 0,5 j. krwi może okazać się niebezpieczna. W ciągu kilku tygodni upusty krwi prowadzą do hiperplazji układu erytrocytarnego szpiku. Dochodzi do tego, gdy stężenie hemoglobiny osiągnie wartość około 11 g/dl, MCV – poniżej 80 fl, wysycenie transferyny – między 10 a 20%. W tym momencie TIBC wzrasta do około 300 µg/dl. Za zdolność wiązania żelaza we krwi odpowiada głównie transferyna, która jest fizjologicznym związkiem chelatującym żelazo. Usuwa ona nadmiar żelaza z tkanek mięszowych i transportuje je do szpiku. Według większości hematologów cotygodniowe upusty krwi powinno się kontynuować do uzyskania stężenia ferrytyny między 5 a 10 ng/ml, natomiast hepatolodzy uważają, iż wystarczy osiągnięcie prawidłowych parametrów gospodarki żelazowej, mianowicie stężenia ferrytyny poniżej 50 ng/ml i wysycenia transferyny poniżej 50%. W tym ujęciu uzyskanie biochemicznych wykładników niedoboru żelaza nie jest konieczne. Powyższe rekomendacje spotkały się z aprobatą na konferencji National Institutes of Health w maju 1998 r. (Bethesda, Maryland) (3). Według Hemochromatosis Management Working Group stężenie ferrytyny powinno być monitorowane co 4 do 8 tygodni w początkowym okresie leczenia krwiopustami u pacjentów, którzy mieli wyjściowo stężenie ferrytyny powyżej 1000 ng/ml. Ocena stężenia ferrytyny powinna być częstsza u chorych z niższą wyjściową wartością stężenia ferrytyny lub przy częstszych flebotomiach niż raz w tygodniu. Po osiągnięciu parametrów metabolizmu żelaza określonych w powyższych zaleceniach należy kontynuować upusty tak często, aby nie doszło do reakumulacji żelaza, czyli aby stężenie ferrytyny utrzymywało się poniżej 50 ng/ml. W terapii podtrzymującej pacjenci zazwyczaj wymagają upustu krwi raz na miesiąc.

Chorym poddawanych flebotomiom nie powinno się zakazywać spożywania pokarmów bogatych w żelazo, takich jak mięso. Nasilona absorpcja żelaza z przewodu pokarmowego u pacjentów z hemochromatozą jest nieporównywalnie mniejsza od ilości usuwanej drogą upustów krwi. Zaleca się natomiast przestrzeganie chorych przed suplementacją tego pierwiastka. Nie jest też konieczne stosowanie u osób poddawanych krwiopustom związków wiążących jony żelazowe w przewodzie pokarmowym, takich jak fosforany, cytryniany, szczawiany czy wapń. Chorych obowiązuje natomiast bezwzględny zakaz spożywania alkoholu, ponieważ etanol nasila wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i przede wszystkim jest czynnikiem uszkadzającym wątrobę. Ponadto niektóre gatunki czerwonego wina zawierają znaczne ilości żelaza. Należy pacjentom zwrócić uwagę, iż nie powinni oni stosować suplementacji witaminy C w wysokich, ponad-

fizjologicznych dawkach. Witamina C wzmaga bowiem toksyczne działanie wolnego żelaza, nasilając tą drogą stres oksydacyjny. Ponadto po zastosowaniu dużych dawek witaminy C u chorych na hemochromatozę obserwowano groźne dla życia zaburzenia rytmu serca (18).

Terapeutyczne upusty krwi prowadzą często do poprawy stanu klinicznego. Można także uzyskać poprawę metabolicznego wyrównania cukrzycy oraz polepszenie wydolności krążenia, jeśli przed leczeniem występowały objawy kardiomiopatii (24). Leczenie krwiopustami nie ma natomiast wpływu na marskość wątroby, jak również nie zmniejsza ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego u chorych z marskością. Wielokrotne flebotomie powodują nasilenie wchłaniania kadmu w jelicie cienkim, co może ujawnić jego właściwości nefrotoksyczne. U osób, u których leczenie upustami krwi jest przeciwwskazane (ciężka niewydolność krążenia, ciężka niewydolność oddechowa, podeszły wiek), można stosować związki chelatujące żelazo, spośród których stosowana jest deferoksamina. Skuteczność takiej terapii jest jednak nieporównywalnie gorsza niż krwiopustów, ponieważ 100 mg deferoksaminy chelatuje zaledwie 8 mg  $Fe^{3+}$ . Dawka deferoksaminy stosowana w hemochromatozie usuwa zaledwie kilkanaście mg żelaza na dobę. W trakcie leczenia należy kontrolować funkcję narządu wzroku i słuchu. Preparat może także być stosowany w celu diagnostyki zaburzeń gospodarki żelazem. Po podaniu 500 mg deferoksaminy dobowe wydalanie żelaza z moczem u osób zdrowych nie przekracza 1 g, natomiast u osób z nadmiarem żelaza w organizmie jest większe od 1,5 g. Deferoksamina pozostaje nadal lekiem z wyboru w ostrych zatruciach żelazem.

## Przeszczep wątroby

Badania wykazały, że chorzy na hemochromatozę po przeszczepie wątroby częściej rozwijają powikłania kardiologiczne oraz obciążeni są wyższą śmiertelnością po zabiegu (głównie z powodu zakażeń bakteryjnych i grzybiczych) niż chorzy poddani przeszczepowi z innych powodów (15). Jednakże ostatnie doniesienia wykazały, że większość chorych poddanych transplantacji wątroby z powodu hemochromatozy w badaniach genetycznych nie była obciążona mutacją genu *HFE*. Prawdopodobnie więc chorowali oni na hemochromatozę wtórną. Niemniej jednak hemochromatoza wątroby wiąże się z gorszym przebiegiem okresu potransplantacyjnego. Stąd wyniki leczenia hemochromatozy przeszczepem wątroby nie są zachęcające. Tylko 58% chorych przeżywa rok po transplantacji, a u 42% osób uzyskuje się przeżycie 5-letnie (15).

## Piśmiennictwo

1. Adams P.C.: *Iron overloading in viral and alcoholic liver disease*. J. Hepatol., 1998, 28, 19.
2. Adams P.C., Kertesz A.E., McLaren C.E., Barr R., Bomford A.: *Population screening for hemochromatosis: a comparison of unbound iron-binding capacity, transferrin saturation, and C282Y genotyping in 5211 voluntary blood donors*. Hepatology, 2000, 31, 1160-1164.
3. Bacon B.R., Powell L.W., Adams P.C., Kresina T.F., Hoofnagle J.H.: *Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads*. Gastroenterology, 1999, 116, 193-207.
4. Barton J.C., McDonnell S.M., Adams P.C., Brissot P., Powell L.W., Edwards C.Q., Cook J.D., Kowdley K.V.: *Management of hemochromatosis*. Ann. Intern. Med., 1998, 129, 932.

5. Blanc J.F., Bernard P.H., Carles J., Le-Bail B., Balabaud C., Bioulac-Sage P.: *Cholangiocarcinoma arising in Von Mayenburg complex associated with hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2000, 12, 233-237.
6. Bonkovsky H.L., Poh-Fitzpatrick M., Pimstone N., Obando J., Di-Bisceglie A., Tattrie C., Tortorelli K., Leclair P., Mercurino M.G., Lambrecht R.W.: *Porphyria cutanea tarda, hepatitis C and HFE gene mutations in North America*. Hepatology, 1998, 27, 1661-1669.
7. Camaschella C., Roetto A., Cali A., De-Gobbi M., Garozzo G., Carrella M., Majorano N., Totaro A., Gasparini P.: *The gene TFR2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22*. Nat. Genet., 2000, 25, 14-15.
8. De-Filippi F., Frequelli M., Conte D., Soffredini R., Prati D., Ronchi G., Zanella A., De-Ninno E., Colombo M.: *High prevalence but low pathogenicity of hepatitis G virus infection in Italian patients with genetic hemochromatosis*. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1998, 30, 529-533.
9. Deugnier Y., Turlin B., Loreal O.: *Iron and neoplasia*. J. Hepatol., 1998, 28, 21.
10. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W.: *A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis*. Nat. Genet., 1996, 13, 399-408.
11. George D.K., Ramm G.A., Walker N.I., Powell L.W., Crawford D.H.: *Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in hemochromatosis*. J. Hepatol., 1999, 31, 47-52.
12. Goh J., Callagy G., McEntee G., O'Keane J.C., Bomford A., Crowe J.: *Hepatocellular carcinoma arising in absence of cirrhosis in genetic hemochromatosis: three case reports and review of literature*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, 11, 915-919.
13. Hezode C., Cazeneuve C., Coue O., Roudot-Thoraval F., Lonjon I.: *Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions*. J. Hepatol., 1999, 31, 979-984.
14. Kowdley K.V.: *Another link in iron chain?* Gastroenterology, 2000, 128, 632-633.
15. Kowdley K.V., Hassanein T., Kaur S., Farrell F.J., Van Thiel D.H., Keeffe E.B., Sorrell M.F., Bacon B.R., Weber F.L. jr., Tavill A.S.: *Primary liver cancer and survival in patients undergoing liver transplantation for hemochromatosis*. Liver Transpl. Surg., 1995, 1, 237-241.
16. Macdonald G.A., Tarish J., Whitehall V.J., McCann S.J., Mellick G.D., Buttenshaw R.L., Johnson A.G., Young J., Leggett B.A.: *No evidence of increased risk of colorectal cancer in individuals heterozygous for the Cys282Tyr haemochromatosis mutation*. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, 14, 1188-1191.
17. McKie A.T., Marciani P., Rolfs A., Brennan K., Wehr K., Barrow D., Miret S., Bomford A., Peters T.J., Farzaneh F., Hediger M.A., Hentze M.W., Simpson R.J.: *A novel duodenal iron regulated transporter IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation*. Mol. Cells, 2000, 5, 299-309.
18. McLaren C.J., Bett J.H., Nye J.A., Halliday J.W.: *Congestive cardiomyopathy and hemochromatosis - rapid progression possibility accelerated by excessive ingestion of ascorbic acid*. Aust. N.Z.J. Med., 1982, 12, 187.
19. Mendler M.H., Turlin B., Moirand R., Jouanolle A.M., Sapay T., Guzyader D., Le Gall J.Y., Brissot P., David V., Deugnier Y.: *Study of HFE mutations in „dysmetabolic iron overload syndrome”*. Hepatology, 1998, 28, 419.
20. Niederau C., Fischer R., Sonnernberg A., Stremmel W., Trampisch H.J., Strohmeyer G.: *Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis*. N. Engl. J. Med., 1985, 313, 1256-1262.
21. Olynyk J., Hall P., Ahern M., Kwiatek R., Mackinnon M.: *Screening for genetic haemochromatosis in a rheumatology clinic*. Aust. N.Z.J. Med., 1994, 24, 22.
22. Piperno A., Arosio C., Fossati L., Vigano M., Trombini P., Vergani A., Mancina G.: *Two novel nonsense mutations of HFE gene in five unrelated Italian patients with hemochromatosis*. Gastroenterology, 2000, 119, 441-445.
23. Piperno A., Sampietro M., Pietrangeli A., Arosio C., Lupica L., Montosi G., Vergani A., Fraquelli M., Girrelli D., Pasquero P., Roetto A., Gasparini P., Fargion S., Conte D., Camaschella C.: *Heterogeneity of hemochromatosis in Italy*. Gastroenterology, 1998, 114, 996-1002.
24. Rivers J., Garrahy P., Robinson W., Murphy A.: *Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis*. Am. Heart J., 1987, 113, 216.
25. Rocchi E., Casalgrandi G., Masini A., Giovannini F., Ceccarelli D., Ferrali M., Marchini S., Ventura E.: *Circulating pro- and antioxidant factor in iron and porphyrin metabolism disorders*. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, 31, 861-867.
26. Stevens R.G., Morris J.E., Anderson L.E.: *Hemochromatosis heterozygotes may constitute a radiation-sensitive subpopulation*. Radiat. Res., 2000, 153, 844-847.
27. Stuart K.A., Busfield F., Jazwinska E.C., Gibson P., Butterworth L.A.: *The C282Y mutation in the hemochromatosis gene (HFE) and hepatitis C virus infection are independent cofactors of porphyria cutanea tarda in Australian patients*. J. Hepatol., 1998, 28, 404-409.
28. The UK Hemochromatosis Consortium: *A simple genetic test identifies 90% of UK patients with hemochromatosis*. Gut, 1997, 41, 841-844.
29. Tung B.Y., Kowdley K.V.: *Clinical management of iron overload*. Gastroenterol. Clin. North Am., 1998, 27, 637-654.
30. Walker A.P., Wallace D.F., Partridge J., Bomford A.B., Dooley J.S.: *Atypical hemochromatosis: phenotypic spectrum and  $\beta_2$ -microglobulin candidate gene analysis*. J. Med. Genet., 1999, 36, 537-541.

#### Adres do korespondencji:

Lek. med. Katarzyna Derc  
 Klinika Gastroenterologii i Żywienia Człowieka AM im. Karola Marcinkowskiego  
 ul. Przybyszewskiego 49  
 60-355 Poznań  
 tel. (061) 869 13 43; fax (061) 869 16 86

Praca wpłynęła do Redakcji: 2001-03-07  
 Zaakceptowano do druku: 2001-03-15