



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Stany chorobowe związane z nadmiernym gromadzeniem żelaza oraz metody oznaczania zawartości żelaza w wątrobie

Iron overload related diseases and methods of liver iron quantification

Cyprian Olchowy^{1,*}, Jowita Frączkiewicz², Marcin Pawłowski¹, Daria Smolağ¹, Anna Olchowy¹, Adam Maślak¹, Urszula Zaleska-Dorobisz¹, Krzysztof Kałwak²

¹Zakład Radiologii Ogólnej i Pediatrycznej Katedry Radiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

²Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 22.05.2017

Zaakceptowano: 30.08.2017

Dostępne online: xxx

Słowa kluczowe:

- ilościowa ocena żelaza w wątrobie
- rezonans magnetyczny
- relaksometria
- metoda SIR
- przeładowanie żelazem

Keywords:

- Liver iron quantification
- Magnetic resonance imaging
- Relaxometry
- Signal intensity ratio
- Haemochromatosis
- Iron overload

ABSTRACT

Iron overload refers to the excessive accumulation of iron in different organs. It occurs in the course of increased intestinal absorption in hereditary hemochromatosis, repeated blood transfusions, or liver diseases. Excess of iron exerts toxic effect on internal organs leading to liver damage resulting in liver cirrhosis, liver failure, or hepatocellular carcinoma among others. Assessment of liver iron content is essential for diagnosing diseases caused by iron overload and monitoring of iron-reducing therapy. A biopsy is a gold standard of assessment of liver iron concentration; however, new techniques based on the use of magnetic resonance imaging (MRI) gain in importance, as they are non-invasive, reliable, and enable to evaluate iron content in areas inaccessible by biopsy such as brain. This article reviews the currently used methods for assessment of liver iron overload, especially using MRI, in terms of their clinical usefulness and accuracy in different diseases. The authors conclude that assessment of iron overload is difficult, especially in patients with very high or very low level of iron and should be conducted taking into account the patient's clinical condition and the course of primary disease. Increase in the popularity of magnetic resonance signal intensity ratio (SIR) results from its safety, relatively low costs, availability, and possibility to obtain reliable results.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Zakład Radiologii Ogólnej i Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. M. Curie-Skłodowskiej 68, 50-369 Wrocław, Polska. Tel.: +48 663 953 879.

Adres email: cyprian.olchowy@gmail.com (C. Olchowy).

Spis skrótów: LIC – pomiar stężenia żelaza w wątrobie (*liver iron concentration*); MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging*); SIR – współczynnik intensywności sygnału (*signal intensity ratio*).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.08.004>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Żelazo należy do kluczowych mikroelementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu ludzkiego. Organizm dorosłego człowieka zawiera średnio 35–45 mg żelaza na kilogram masy ciała [1], ale 80% jego zawartości znajduje się w hemoglobinie, mioglobinie oraz w enzymach zawierających żelazo [2–4]. Niewielka ilość tego pierwiastka, czyli około 4 mg, związana jest z transferyną, tj. białkiem, które dostarcza żelazo do wątroby, szpiku kostnego oraz innych tkanek. Około 20% żelaza zmagazynowane jest w kompleksach z ferrytyną, która znajduje się głównie w cytoplazmie komórek Kupffera, ale również w makrofagach śledziony i szpiku kostnego [2, 4–6]. Około 10% spożywanego żelaza (1–2 mg) wchłaniane jest w dwunastnicy i jelicie cienkim. Podobna ilość jest tracona poprzez złuszczenie naskórka oraz nabłonka [7–9]. Żelazo w organizmie podlega procesowi recykulacji, tzn. odzyskiwane jest ze zużytych erytrocytów, które są pochłaniane na drodze fagocytozy przez makrofagi układu siateczkowo-śródbłonkowego, a następnie uwalniane i wykorzystywane głównie w procesie erytropoezy. Proces ten ma podstawowe znaczenie dla utrzymania równowagi tego pierwiastka [4, 10]. Niemniej jednak, obrót żelaza w organizmie charakteryzuje się brakiem fizjologicznych procesów usuwania żelaza z organizmu z wyjątkiem utraty krwi związanej z cyklem miesięcznym u kobiet w wieku rozrodczym. Cecha ta stanowi poważne zagrożenie dla pacjentów z zaburzeniami metabolizmu tego pierwiastka.

Obrót żelaza w organizmie regulowany jest przez szereg białek. Dzięki nim możliwe jest prawidłowe wchłanianie i transport żelaza, utlenianie jego jonów oraz ochrona przed toksycznymi następstwami działania jonów Fe^{2+} . Multimiedziowe oksydazy, tj. hefajstyna i ceruloplazmina, wykazują aktywność ferroksoydazową. Hefajstyna produkowana jest głównie w jelicie cienkim, gdzie odpowiada za wiązanie żelaza z apotransferyną, a tym samym odgrywa istotną rolę podczas wchłaniania żelaza i dalszego transportu tego pierwiastka do wątroby. Mutacje genu *HFE* prowadzą do wytwarzania nieprawidłowej cząsteczki hefajstyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększonego gromadzenia się żelaza w organizmie z powodu nadmiernego jego wchłaniania w obrębie jelit oraz obniżenia ekspresji genu hepcydyny. Natomiast ceruloplazmina uczestniczy w wewnątrzkomórkowym procesie wiązania żelaza z ferrytyną (główne białko magazynujące żelazo) zależnego od zmiany stopnia utleniania żelaza (z Fe^{2+} na Fe^{3+}). Warto wspomnieć, że sam proces enzymatycznego utleniania żelaza zapobiega produkcji wolnych rodników, a tym samym chroni przed uszkodzeniem białek, lipidów i DNA [11]. Hepcydyna jest białkiem syntetyzowanym w wątrobie, pełniącym istotną rolę w regulacji absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego oraz recykulacji żelaza z komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego. Mutacje w obrębie genu *HAMP* odpowiadają za poziom hepcydyny w organizmie, a jego obniżona ekspresja związana jest z rozwojem hemochromatozy wieku młodzieńczego, która charakteryzuje się ciężkim przebiegiem [4].

W warunkach fizjologicznych żelazo przechowywane jest głównie w kompleksach z ferrytyną w cytoplazmie komórek. Kiedy zdolność ferrytyny do magazynowania żelaza zostaje

przekroczona, wolne żelazo kumuluje się w komórkach organów wewnętrznych. Cząsteczki ferrytyny gromadzą się w cytoplazmie i w lizosomach zajętych komórek, a ponadto część ferrytyny denaturuje do nierozpuszczalnych form hemosyderyny. Nadmiar żelaza prowadzi do zwłóknienia i dysfunkcji organów, co jest szczególnie istotne w przypadku takich narządów, jak wątroba czy serce, gdyż są one kluczowe dla utrzymania zdrowia i życia człowieka. Monitorowanie stężenia żelaza w organach wewnętrznych jest ważnym elementem prewencji powikłań oraz kluczowym elementem terapii. Stały rozwój metod oceny nadmiernego gromadzenia żelaza pozwala na oszacowanie ryzyka powikłań i odpowiednie dobranie terapii, a tym samym wydłuża życie pacjentom z grup ryzyka [12, 13].

Celem niniejszej pracy jest przegląd obecnie dostępnych metod oceny nadmiernego gromadzenia żelaza w komórkach wątroby w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego w kontekście ich przydatności klinicznej w różnych jednostkach chorobowych oraz dokładności metod diagnostycznych.

Nadmierne gromadzenie żelaza w komórkach wątroby

Główną przyczyną nadwyżki żelaza jest jego nadmierne wchłanianie w przewodzie pokarmowym i/lub powtarzane transfuzje krwi. Początkowo nadmierne wchłanianie żelaza w jelitach prowadzi do gromadzenia się go w okołowrotnych hepatocytach, a później również w hepatocytach w całym płaciku wątroby. Następnie żelazo kumuluje się w komórkach Kupffera i komórkach nabłonka dróg żółciowych. W końcu następuje wyciek żelaza do krwioobiegu, gdzie łączy się ono z transferyną, która przekazuje jego nadmiar do narządów mających dużą gęstość receptorów typu 2 dla transferyny (trzustka, mięsień sercowy, tarczyca, gonady, przysadka mózgowa, skóra), co prowadzi do nadmiernej akumulacji żelaza w tych miejscach [6, 14]. Podczas transfuzji krwi pacjent otrzymuje od 200 do 250 mg żelaza na jednostkę koncentratu krwinek czerwonych. Żelazo to odkłada się w układzie siateczkowo-śródbłonkowym komórek wątroby, śledziony, szpiku kostnego i węzłów chłonnych, gdzie jest gromadzone w formie ferrytyny, aż do nasycenia pojemności układu siateczkowo-śródbłonkowego (10 g żelaza lub ilość żelaza dostarczanego przez 40–50 transfuzji) [3]. Po nasyceniu układu żelazo zaczyna kumulować się w hepatocytach i w komórkach śródmiąższowych gruczołów trzustki, mięśnia sercowego i układu hormonalnego.

Stany chorobowe związane z nadmiernym gromadzeniem żelaza

Dziedziczna hemochromatoza

Hemochromatoza (*hereditary haemochromatosis*) jest chorobą dziedziczną związaną z mutacją genów regulujących metabolizm żelaza. Związek mutacji genu *HFE* z hemochromatozą został odkryty przez Federa w 1996 roku. Gen *HFE* zlokalizowany jest w bezpośrednim sąsiedztwie genów kodujących białka układu HLA-A3 na ramieniu krótkim

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8733493>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8733493>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)