

Postępy w diagnostyce i leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza

- Niedokrwistość z niedoboru żelaza (IDA) jest najczęściej rozpoznawanym rodzajem niedokrwistości na świecie
- Przyczyny IDA są złożone i zależą m.in. od płci i wieku oraz szerokości geograficznej
- W artykule przedstawiono najnowsze dane na temat patofizjologii i diagnostyki, a także obowiązujące zalecenia dotyczące leczenia chorych na IDA



lek. Anna Domanowska



dr n. med. Elżbieta Wiater

Toruńskie Centrum Leczenia Szpiczaka i Amyloidozy, Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku,
Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu

W 2019 roku u 1/3 (1,8 mld) ludności świata stwierdzono niedokrwistość. Najwięcej zachorowań odnotowuje się u dzieci i młodych kobiet w Azji Południowej, Afryce Środkowej i Zachodniej. W zależności od szerokości geograficznej, wieku i płci przyczyny niedokrwistości są różne. Nieprawidłowe odżywianie i niska jakość opieki zdrowotnej odgrywają tutaj istotną rolę. Szacuje się, że ok. 50% wszystkich przypadków niedokrwistości jest następstwem niedoboru żelaza (IDA – iron deficiency anemia). Wykazano, że niedobór tego pierwiastka negatywnie oddziałuje na przebieg ciąży, rozwój fizyczny i poznawczy dzieci. W istotny sposób wpływa na ogólną śmiertelność oraz stanowi znaczącą przyczynę zgonów ciężarnych i noworodków na świecie¹.

Homeostaza żelaza

Optymalna funkcja szpiku kostnego, erytropoetyna oraz dostępność żelaza warunkują prawidłowe wytwarzanie erytrocytów. Żelazo jest kofaktorem dla wielu białek i enzymów biorących udział w transporcie tlenu (hemoglobiny, mioglobiny), przenoszeniu elektronów czy syntezie DNA. Wolne żelazo może być jednak toksyczne, ponieważ uczestniczy w powstawaniu reaktywnych form tlenu (anionu nadadtlenkowego, rodnika hydroksylowego), które wykazują działanie destruktcyjne na komórki, prowadząc do ich uszkodzenia i nieprawidłowego funkcjonowania, co w konsekwencji skutkuje niewydolnością narządów².

System utrzymywania homeostazy żelaza w ustroju opiera się przede wszystkim na regulacji wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego (dobowe wchłanianie: 1-2 mg) oraz odzyskiwaniu żelaza z rozpadu starzejących się erytrocytów (20-25 mg/24 h). Całkowita pula żelaza w organizmie człowieka stanowi ogółem 3-4 g, z czego większość znajduje się w hemoglobinie erytrocytów (2-3 g żelaza). Osocze zawiera jedynie 3-4 mg żelaza związanego z białkiem nośnikowym – transferyną, która uczestniczy w transportowaniu żelaza z komórek błony śluzowej jelit (enterocytów) i makrofagów do szpiku kostnego w celu pobudzenia erytropoezy. Zużycie żelaza zachodzi głównie podczas wytwarzania erytrocytów i metabolizmu komórkowego (ok. 25 mg/24 h). Niewykorzystane żelazo jest wiązane z białkiem wewnątrzkomórkowym – ferrytyną – i magazynowane, głównie w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym, stanowiąc tzw. aktywną pulę zapasową żelaza, z której jest ono łatwo mobilizowane w okresie zwiększonego zapotrzebowania. Oznaczenie stężenia ferrytyny jest zatem dobrym wskaźnikiem oceniającym wysycenie magazynów żelazowych w ustroju człowieka, po wykluczeniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych. Dobowa utrata żelaza u osób dorosłych zachodzi poprzez złuszczenie komórek skóry, nabłonka jelit oraz niewielkie krwawienia (1-2 mg) i jest uzupełniana ze źródeł dietetycznych. Warto zauważyć, że nie istnieją fizjologiczne mechanizmy pozbywania się nadmiaru żelaza z organizmu, a ochronę przed przeładowaniem zapewnia odpowiednia kontrola wchłaniania żelaza z jelit.

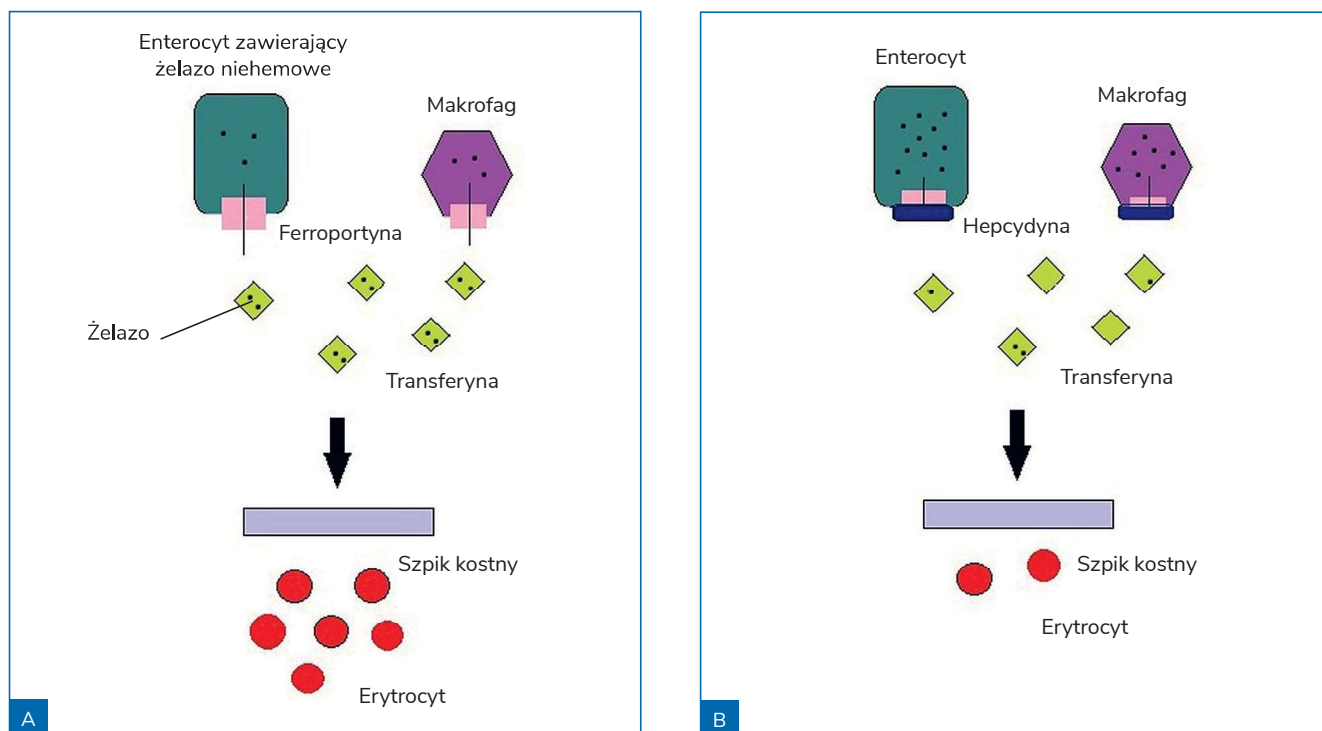
Odpowiednio zbilansowana dieta dostarcza dziennie 8-18 mg żelaza, z czego z przewodu pokarmowego wchłania się ok. 10% dostarczonego z dietą żelaza, co równoważy jego dobową utratę. Wchłanianie żelaza zachodzi głównie w dwunastnicy i w początkowej części jelita czczego. W sytuacji

zwiększonego zapotrzebowania (np. krwawienie) absorpcja żelaza z przewodu pokarmowego może się zwiększyć nawet 10-krotnie. Przyswajalność dwuwartościowego żelaza hemowego wynosi 20-25%. Ta forma żelaza znajduje się wyłącznie w produktach pochodzenia zwierzęcego, takich jak wątroba, czerwone mięso, ryby czy owoce morza. Trójwartościowe żelazo niehemowe wchłania się znacznie słabiej (5-15%) i wymaga przemiany do żelaza dwuwartościowego w kwaśnym środowisku żołądka. Dostarczane jest przede wszystkim w produktach pochodzenia roślinnego, np. nasionach roślin strączkowych, natce pietruszki czy suszonych owocach. Jego przyswajalność mogą poprawiać produkty bogate w witaminę C oraz przetwory poddane fermentacji (kiszone kapusta, ogórki)²⁻⁵.

Transport żelaza ze światła jelita do wnętrza komórki nabłonka jelitowego przez kanały białkowe (HCP1 – hem carrier protein 1) umożliwia znajdujący się w błonie wierzchołkowej enterocytów przezbłonowy transporter metali dwuwartościowych (DMT1 – divalent metal transporter 1). Przemiana żelaza pokarmowego Fe^{3+} do żelaza Fe^{2+} przed jego wychwytem katalizuje feroreduktaza. Część żelaza, która została przetransportowana do wnętrza enterocytów, zostaje zmagazynowana lub zużyta. Pozostała część jest eksportowana przez znajdujące się w błonie podstawno-bocznej enterocytów transbłonowe białko ferroportynę (eksporter żelaza i ligand dla hepcydyny). Ferroportyna występuje także w makrofagach wątroby i śledziony; umożliwia przejście żelaza pochodzącego z „recyklingu” starzejących się erytrocytów i magazynów żelaza do krwi (ryc. 1A). Żelazo uwolnione do krążenia, po utlenieniu przez hefestyne, wiąże się z apotransferyną, tworząc transferynę. W cząsteczce transferyny jest zajęta tylko część miejsc wiążących żelazo. Jest to mechanizm zabezpieczający na wypadek konieczności związania większej liczby jonów żelaza. Poprzez receptory dla transferyny typ 1 (TfR1) żelazo jest przekazywane komórkom intensywnie dzielącym się, głównie erytroblastom, i zużywane do produkcji dojrzałych erytrocytów. Złuszczone fragment receptora dla transferyny trafia do krwi, a jego oznaczenie wykorzystuje się w diagnostyce niedokrwistości⁶.

Istotną rolę w homeostazie żelaza odgrywa hepcydyna, która jest peptydowym hormonem wytwarzanym przez hepatocyty. Hepcydyna poprzez hamowanie komórkowego eksportu żelaza reguluje jego stężenie we krwi. Wiążąc się ferroportyną, prowadzi do fosforylacji jej reszt tyrozynowych, internalizacji i degradacji w lizosomach. Inaktywacja ferroportyny w błonie komórkowej enterocytów powoduje retencję żelaza w nabłonku jelitowym i jego usunięcie w procesie złuszczenia do światła jelita. Brak ferroportyny na powierzchni komórek żernych zatrzymuje żelazo wewnątrz makrofagów, hamując w ten sposób uwalnianie żelaza pochodzącego z recyklingu sfagocytowanych erytrocytów dla erytropoezy (ryc. 1B). Oba procesy prowadzą do obniżenia stężenia żelaza we krwi. Hepcydyna jest zatem negatywnym regulatorem wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym i uwalniania żelaza przez makrofagi.

Regulacja wytwarzania hepcydyny zachodzi głównie na etapie transkrypcji. Ekspresję hepcydyny zwiększa wysokie stężenie żelaza oraz stan zapalny – poprzez cytokiny, głównie



Rycina 1. Homeostaza żelaza. A. Fizjologiczny szlak metaboliczny żelaza niehemowego: ferroportyna umożliwia przejście żelaza z enterocytów i makrofagów do krwi, gdzie wiązane jest ono z transferyną i transportowane do szpiku kostnego w celu pobudzenia erytropoezy. B. Szlak metaboliczny żelaza niehemowego w obecności hepcydyny: inaktywacja ferroportyny prowadzi do sekwestracji żelaza w enterocytach i makrofagach oraz zmniejszenia erytropoezy

interleukinę 6 (IL6). Cytokiny zapalne mogą także ograniczać wytwarzanie samej ferroportyny, tłumić aktywność erytropoetyny oraz skrócić żywotność erytrocytów. W takiej sytuacji może się rozwinąć tzw. funkcjonalny niedobór żelaza, czyli stan, w którym jest zaburzona równowaga pomiędzy zapotrzebowaniem a dostępnością żelaza w surowicy przy prawidłowych zapasach żelaza w ustroju. Ekspresję hepcydyny zmniejszają niedobór żelaza, erytropoeza i niedotlenienie^{2,3}.

Etiologia niedoboru żelaza i niedokrwistości z niedoboru żelaza

Do wystąpienia IDA może dochodzić w okresie zwiększonego zapotrzebowania na żelazo, głównie u dzieci i kobiet w ciąży, a także w następstwie utraty żelaza, najczęściej w przebiegu krwawień, w tym z przewodu pokarmowego i krwawień miesiączkowych. U kobiet w wieku rozrodczym w trakcie krwawienia miesiączkowego dochodzi do utraty (średnio) 1-3 mg żelaza/24 h.

W trakcie zbierania wywiadów należy zwrócić szczególną uwagę na sposób odżywiania. Do niedoboru żelaza mogą prowadzić nieprawidłowa dieta lub niewłaściwie skompensowana dieta wegetariańska. Dieta bogata w fityny (mąka, pieczywo) czy związki fenolowe (kawa, herbata) znacznie ogranicza wchłanianie żelaza niehemowego i w przypadku zwiększonego zapotrzebowania na żelazo, np. w okresie wzrostu, może doprowadzić do niedokrwistości.

Upośledzone wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i przewlekła utrata krwi to stany patologiczne skutkujące rozwojem niedokrwistości. Choroby przewodu pokarmowego, takie jak choroba glutenowa, przewlekłe choroby zapalne jelit, ale także przebyta resekcja żołądka czy operacje bariatryczne predysponują do rozwoju niedokrwistości, jeśli żelazo nie jest odpowiednio suplementowane. Jeżeli IDA zostanie rozpoznana u kobiety po menopauzie lub u dorosłego mężczyzny – a więc u osób, u których nie występują fizjologiczne straty żelaza – zawsze należy poszukiwać przyczyny niedokrwistości i w każdym przypadku wykluczyć krwawienie z przewodu pokarmowego, dróg moczowo-płciowych czy dróg oddechowych. Należy pamiętać, że pierwszym objawem nowotworu przewodu pokarmowego może być IDA.

Regularne oddawanie krwi predysponuje do strat żelaza. Zauważono, że nadużywanie szeroko dostępnych leków zwiększających pH soku żołądkowego pogarsza wchłanianie żelaza. Z kolei doustne leki przeciwzakrzepowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne sprzyjają krwawieniom z przewodu pokarmowego i błon śluzowych. Do innych przyczyn niedoboru żelaza należą zakażenia pasożytnicze, które występują stosunkowo często u dzieci w krajach rozwijających się⁷⁻¹⁰.

Objawy niedokrwistości z niedoboru żelaza

Pojawienie się objawów klinicznych jest uzależnione od czasu trwania i stopnia nasilenia IDA. Zwykle IDA rozwija się

powoli, a wraz z nią mechanizmy adaptacyjne. Wystąpienie spadku energii, ogólnego osłabienia, zawrotów głowy może świadczyć o istnieniu niedokrwistości niezależnie od jej etiologii i wynikać z ograniczonego dostarczania tlenu do tkanek organizmu, w tym do ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu przedmiotowym można zaobserwować bladość powłok skórnych, tachykardię, a niekiedy duszność i cechy krążenia hiperkinetycznego. Niedobór żelaza powoduje m.in. łamliwość paznokci, paznokcie łyżeczkowate, wypadanie włosów, zajady i zaburzenia łaknienia. Co ciekawe, może wystąpić chęć spożywania substancji niejadalnych (pica), takich jak glina, kreda, papier czy szkło¹¹. W ostatnich latach zaobserwowano, że u niektórych pacjentów z IDA występuje tzw. głód węchowy, czyli przymus wachania określonych substancji (desiderosmia). Obserwacja ta wymaga jednak dalszych badań^{11,12}.

Do objawów IDA należą zaburzenia odporności predystynujące do zakażeń. Przypuszcza się, że niedobór żelaza może upośledzać funkcję fagocytów poprzez zmniejszenie aktywności mieloperoksydazy w neutrofilach oraz obniżenie ich aktywności bakterioobójczej, redukcji mogą ulegać liczba limfocytów T, synteza interleukiny 2 (IL2), aktywność komórek NK (natural killer cells) – obrońców organizmu przed wirusami i nowotworami – oraz produkcja czynnika hamującego migrację makrofagów (MIF – migration inhibitory factor). Zaobserwowano, że zakażenia na oddziale intensywnej terapii oraz pooperacyjne zakażenia dróg moczowych występują częściej u chorych na IDA, co przypisuje się upośledzonej odporności humoralnej i komórkowej spowodowanej niedoborem żelaza¹³.

Zespół niespokojnych nóg to zespół objawów neurologicznych charakteryzujący się potrzebą poruszania kończynami dolnymi w spoczynku, prowadzi do istotnego pogorszenia jakości snu i życia chorego. Pojawienie się objawów zespołu może mieć związek z niedoborem żelaza. Prawdopodobnie zaburzenia metabolizmu żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym powodują obniżenie zawartości tego pierwiastka w neuronach dopaminergicznych i zakłócenie transmisji dopaminergicznej. Wykazano, że suplementacja żelaza jest korzystna i łagodzi objawy zespołu¹⁴.

Stany mogące powodować niedobór żelaza i rozwój niedokrwistości z niedoboru żelaza zebrano w tabeli 1.

Rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza

Według World Health Organization (WHO) niedokrwistość jest definiowana jako stwierdzenie stężenia hemoglobiny (Hb) we krwi <13 g/dl u mężczyzn, <12 g/dl u kobiet i <11 g/dl u ciężarnych. W tabeli 2 przedstawiono kryteria diagnostyczne niedokrwistości z niedoboru żelaza.

Interpretacja badania morfologii krwi

Przewlekły niedobór żelaza skutkuje upośledzeniem syntezy Hb, co w konsekwencji prowadzi do wytworzenia hipochromicznych ($\downarrow$ MCH – mean corpuscular hemoglobin; $\downarrow$ MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration) i mikrocytowych erytrocytów ($\downarrow$ MCV – mean corpuscular volume).

W związku z tym wskaźniki średniej objętości (MCV), średniej masy Hb (MCH) oraz średniego stężenia Hb (MCHC) w erytrocytach są obniżone. Należy jednak pamiętać, że jeśli współistnieje niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, to wskaźniki MCH i MCV się nie zmniejszą. Wskaźnik rozpiętości rozkładu objętości erytrocytów (RDW – red blood cell distribution width) wzrasta wskutek pojawienia się krwinek o zróżnicowanej wielkości, co w rozmazie mikroskopowym krwi obwodowej jest opisywane jako anizocytoza. U wielu chorych w badaniu morfologii krwi pojawia się nadpłytkowość reaktywna związana z niedoborem żelaza. Przypuszcza się, że jest to wynik zwiększonej proliferacji komórek prekursorowych stymulowanych przez erytropoetynę. Może ona zwiększać ryzyko zakrzepowo-zatorowe¹⁵⁻¹⁸.

Retikulocytoza jest miarą reaktywności szpiku kostnego. W IDA hematopoeza ma charakter hipoproliferacyjny wskutek ograniczonej syntezy hemoglobiny, dlatego liczba retikulocytów maleje wraz z pogłębianiem się niedokrwistości.

Interpretacja badań gospodarki żelazowej

Aby rozpoznać IDA, niezbędne jest oznaczenie stężenia ferrytyny w surowicy, ponieważ jej obniżone stężenie jest najswoistszym wskaźnikiem niedoboru żelaza w organizmie. Przyjmuje się, że bezwzględny niedobór żelaza występuje przy progu ferrytyny ≤ 15 -30 μ g/l. Diagnostyka IDA staje się trudniejsza w przypadku współistnienia przewlekłego stanu zapalnego, gdy stężenie ferrytyny, jako dodatniego białka ostrej fazy, wzrasta. W takiej sytuacji pomocne jest oznaczenie stężenia transferyny (TRSF) oraz jej wysycenia żelazem (TfS). Niskie wysycenie transferyny (TfS <20%) przy wyższym progu ferrytyny (<100 μ g/l) wskazuje na niedobór żelaza w większości chorób przewlekłych. Saturację transferyny (TfS) określa się przez stosunek stężenia żelaza do całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC – total iron-binding capacity). W przypadku chorób przewlekłych prawidłowe wysycenie transferyny (20-45%) zwykle wiąże się z odpowiednimi zapasami żelaza w organizmie. U chorych na niewydolność serca TfS >20% wyklucza niedobór żelaza, niezależnie od stężenia ferrytyny. Zauważono ponadto, że suplementacja żelaza u pacjentów z niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczonych białkami stymulującymi erytropoezę i/lub hemodializowanych w przypadku, gdy TfS wynosi <20%, a stężenie ferrytyny <500 μ g/l, oraz u pacjentów z PChN, gdy TfS wynosi 20-25% przy stężeniu ferrytyny <200 μ g/l, może być korzystna, ponieważ niedobór żelaza może stanowić prawdopodobną przyczynę niedokrwistości¹⁶.

W IDA wzrastają również wskaźnik TIBC oraz stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR – soluble transferrin receptor). Stężenie sTfR w osoczu jest miarą nasilenia erytropoezy w szpiku kostnym i odzwierciedla całkowite stężenie receptorów transferyny w organizmie. Jego wzrost sugeruje niedobór żelaza w niedojrzałych erytrocytach. Na jego stężenie nie wpływają stan zapalny, choroby wątroby czy nowotwory. Uważa się, że sTfR jest wiarygodniejszym wskaźnikiem niedoboru żelaza niż ferrytyna w przypadku niedokrwistości chorób przewlekłych. Z uwagi na zmienność dobową oraz zależność od czasu i rodzaju spożytego pokarmu ocena stężenia wolnego żelaza ma niską wartość diagnostyczną i jako izolowane badanie nie pozwala na zdiagnozowanie