

Streszczenie

Wstęp

W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na rolę upośledzonego metabolizmu żelaza w patogenezie wielu schorzeń przewlekłych. Żelazo jest kluczowym mikroelementem, który zaangażowany jest nie tylko w szlak hematopoezy, ale także w wiele istotnych procesów takich jak m.in. metabolizm tlenowy i energetyka komórek (jako składowa enzymów oksydacyjnych oraz białek szlaku oddechowego), synteza i rozpad białek, lipidów oraz kwasów rybonukleinowych, odpowiedź immunologiczna. Nadmiar żelaza zgromadzonego w komórkach może generować stres oksydacyjny (co powoduje uszkodzenie komórki), jednak w mniejszym, fizjologicznym stężeniu żelazo pobudza syntezę tlenku azotu (i dalsze szlaki z udziałem NO), co ma niewątpliwie działanie ochronne na komórkę.

Lepsze poznanie mechanizmów regulujących metabolizm żelaza, tłumaczy zainteresowanie jego udziałem w patogenezie przewlekłych schorzeń z udziałem procesów zapalnych i immunologicznych. Prace ostatnich lat wskazują na istotną rolę *niedoboru żelaza*, który zaobserwowano m.in. w przewlekłych chorobach nerek, tkanki łącznej, przewodu pokarmowego czy niewydolności serca, i który jest czynnikiem nasilającym progresję choroby, a nawet pogarszającym rokowanie.

Istnieje niewiele doniesień na temat problemu niedoboru żelaza w przewlekłych schorzeniach dermatologicznych, w których patogenezie udział pobudzenia prozapalnego odgrywa kluczową rolę. Do takich chorób należą łuszczyca i hidradenitis suppurativa (HS), które stanowiły przedmiot naszych badań.

Łuszczyca, będąc przewlekłą dermatozą zapalną, u podłoża której leży zachwianie równowagi immunologicznej predysponuje chorych do rozwoju niedoboru żelaza. Co ciekawe, gospodarka żelaza nie była dotychczas przedmiotem kompleksowej analizy; dotychczasowe publikacje na ten temat to kilka małych badań obserwacyjnych

(“Hematological changes in psoriasis. Secondary anemia, XVIII.” Molin L, Reizenstein P. Acta Derm Venereol 1974; 54: 465–469; “Study on the levels of trace elements in mild and severe psoriasis.” Basavaraj KH, Darshan MS, Shanmugavelu P, Rashmi R, Mhatre AY, Dhanabal SP, et al. Clin Chim Acta 2009; 405: 66–70; “Enhanced ferritin/iron ratio in psoriasis” Rashmi R, Yuti AM, Basavaraj KH. Indian J Med Res 2012; 135: 662–665.; “Hepcidin expression in psoriasis patients.” Dilek N, Dilek AR, Sahin K, Kaklıkkaya N, Saral Y. Indian J Dermatol 2014; 59: 630.), które w dużej mierze skupiały się nie na zaburzonej gospodarce żelaza, a na anemii w kontekście jego niedoboru.

W patogenezie hidradenitis suppurativa kluczową rolę przypisuje się zaburzonej równowadze immunologicznej, która prowadzi do okluzji mieszków włosowych z wtórnym nadkażeniem bakteryjnym i następczą ekspansją zmian skórnych. Dowodem na istotność przewlekłego pobudzenia zapalnego w patomechanizmie HS jest skuteczność nowych terapii biologicznych w tym schorzeniu.

Te przesłanki pozwalają przypuszczać, że u chorych z łuszczycą i HS gospodarka żelazem może być zaburzona, a w szczególności często może być obecny niedobór żelaza.

Cele pracy

1. Ocena stanu gospodarki żelazowej w grupach chorych z hidradenitis suppurativa i łuszczycą z wykorzystaniem biomarkerów ocenianych we krwi (ferrytyna, saturacja transferyny, rozpuszczalny receptor transferyny, hepcydyna).
2. Zbadanie relacji pomiędzy gospodarką żelazową a stopniem pobudzenia prozapalnego (ocenianym za pomocą badania poziomu cytokin we krwi).
3. Powiązanie potencjalnych zaburzeń gospodarki żelazowej ze stanem klinicznym pacjentów – stopniem zaawansowania choroby dermatologicznej.

Metody

Badaniami objęte zostały dwie grupy chorych: 39 chorych z łuszczycą i 74 z hidradenitis suppurativa pozostających pod opieką Katedry i Kliniki Dermatologii,

Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Grupa kontrolna objęła 44 zdrowe osoby (także bez wywiadu istotnych schorzeń zapalnych i immunologicznych, nie przyjmująca żadnego leczenia), która została odpowiednio dobrana pod względem płci oraz wieku do grup badanych.

W zgromadzonej surowicy chorych oraz osób z grupy kontrolnej, oznaczono zostały następujące parametry:

- a. standardowe badanie morfologii krwi obwodowej, funkcji nerek (poziom kreatyniny), poziom białka C-reaktywnego (metodą wysokoczułą);
- b. ocena biomarkerów gospodarki żelazem: poziom ferrytyny, żelaza, saturacja transferyny (metody standardowe); rozpuszczalny receptor transferyny (metoda immunonefelometrii, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, Illinois, USA), hepcydyna (metoda ELISA, BACHEM); niedobór żelaza zdefiniowano (podobnie jak w poprzednich pracach obejmujących populacje z chorobami przewlekłymi) jako poziom ferrytyny < 100 mg/ml lub 100-300 ng/ml przy saturacji transferyny poniżej 20%;
- c. ocena poziomu cytokin (IL-6 i IL-22 metoda ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA).

U wszystkich chorych wykonana została szczegółowa ocena kliniczna – u pacjentów z łuszczyką ocena nasilenia choroby w skali PASI (Psoriasis Area Severity Index), natomiast u chorych na hidradenitis suppurativa w skali Hurley oraz HSSI (Hidradenitis Suppurativa Severity Index). U wszystkich pacjentów wykonana została ocena jakości życia według skali DLQI (Dermatology Life Quality Index) oraz zebrany został dokładny wywiad odnośnie leczenia.

Wyniki

A. Łuszczyca

U pacjentów z łuszczyką obserwowano zaburzoną gospodarkę żelaza, o czym świadczyły następujące parametry – w porównaniu z grupą kontrolną – obniżona saturacja tranferyny,

podwyższony receptor dla transferyny (tkankowy deficyt żelaza) oraz niski poziom hepcydyny (obrazujący zmniejszone rezerwy żelaza). Parametry hematologiczne były podobne w obu grupach. Zgodnie z definicją niedoboru żelaza demonstrowało go 51% badanych chorych. Dodatkowo, poziom IL-6, która była wyznacznikiem pobudzenia prozapalnego, u pacjentów z łuszczycą statystycznie istotnie korelował z poziomem hepcydyny oraz ferrytyny.

Zaburzenia gospodarki żelaza nie korelowały z nasileniem choroby, jednak silnie korelowały z BMI (Body Mass Index) pacjentów. U chorych z BMI < 24 kg/m² w porównaniu do tych z BMI ≥ 24 kg/m² obniżony był poziom ferrytyny oraz hepcydyny.

B. Hidradenitis suppurativa

Pacjenci z hidradenitis suppurativa, w porównaniu do zdrowych osób mieli obniżony poziom hemoglobiny, hematokrytu oraz średnią masę hemoglobiny w erytrocycie (MCH), jednakże tylko u 3 chorych obecna była anemia. U chorych na HS występowały znaczne zaburzenia gospodarki żelaza obrazowane przez niski poziom żelaza, obniżone poziomy ferrytyny i hepcydyny oraz niskie wysycenie transferyny. Niedobór żelaza był obecny u 75% pacjentów, a uszczuploną pulę żelaza zmagazynowanego demonstrowało 35% chorych. Podobnie jak w przypadku łuszczycy, nasilenie choroby ani poziom pobudzenia prozapalnego (mierzony przy pomocy IL-6) nie korelowały z niedoborem żelaza.

Wnioski

Kontrola metabolizmu żelaza w organizmie człowieka jest niezwykle złożona i nie do końca poznana, wiadomo jednak, że kluczowym elementem jest hepcydyna i jej komórkowy receptor ferroportyna, a dodatkowo wewnątrzkomórkowo opisany niedawno kompleks białek regulatorowych. Hepcydyna jest białkiem produkowanym głównie przez hepatocyty i stanowi element układu immunologicznego w organizmie człowieka. Reguluje ona zarówno wchłanianie żelaza w obrębie enterocytów, jak i jego

mobilizację/uwalnianie z rezerw układowych. W przypadku nadprodukcji tego białka zahamowane zostają oba te procesy – w pierwszym przypadku może to prowadzić do bezwzględnego niedoboru żelaza (niedostateczne wchłanianie i postępujące zmniejszenie ilości w organizmie), w drugim natomiast do tzw. czynnościowego niedoboru żelaza (przy dostatecznej jego ilości, zablokowane zostaje uruchamianie z rezerw i niemożliwość wykorzystania). Należy pamiętać, iż jednym z głównych czynników regulujących syntezę i uwalnianie hepcydyny jest proces zapalny, przede wszystkim układ prozapalnych cytokin z interleukiną 6 na czele. Taka sytuacja została opisana w wielu przewlekłych chorobach o podłożu zapalnym. Niniejsze badania wykazały zaburzenia gospodarki żelaza u chorych na łuszczycę i hidradenitis suppurativa, dotyczące zarówno jego niedoboru czynnościowego, jak i uszczuplonych rezerw tkankowych.

Abstract

Introduction

Iron is an essential microelement in human body due to its role in hematopoiesis, involvement in metabolic pathways of oxidative metabolism, synthesis and decomposition of lipids, proteins and nuclear acids. It is also the component of oxidizing and reducing enzymes and iron-containing proteins such as hemoglobin, myoglobin and various cytochromes. Excessive amount of iron stored in cells can generate oxidative stress (leading to cell damage), but within physiological levels iron stimulates nitric oxide synthase (and further pathways connected with nitric oxide), that has a protective value for the tissues.

Recently, there is growing evidence of the derangements in iron status in the form of iron deficiency, often characterizing chronic, inflammatory diseases (such as chronic heart failure, kidney disease, inflammatory bowel diseases) and being a factor contributing to their progression. There are only few publications concerning presence and potential role

of iron deficiency (ID) in chronic dermatological diseases with inflammatory pathogenesis such as psoriasis and hidradenitis suppurativa. These two disorders were the subjects of our research.

Psoriasis is a chronic disease with various abnormalities among which immune imbalance and proinflammatory activation seem to play a crucial role. As these mechanisms are likely to stimulate iron deficiency, interestingly iron status in psoriatic patients had never been analyzed in a complex manner. Existing publications, that is a couple of small observational studies focused mainly on the anemia caused by iron deficiency.

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic disease of a relapsing nature predominantly involving nodules, abscesses and suppurating lesions of apocrine gland-bearing areas of the skin. Pathophysiology of HS is not yet fully understood, and recent data suggest generalized character of the disease with crucial role of immunological abnormalities and proinflammatory activation. These features allow to assume that in patients with psoriasis and HS iron status could be deranged, especially with the presence of iron deficiency.

Objectives

1. Assessment of iron status in patients with hidradenitis suppurativa and psoriasis using blood biomarkers – ferritin, transferrin saturation, soluble transferrin receptor, hepcidin.
2. Examination the relationship between iron status and proinflammatory activation (assessed with the level of cytokines in serum).
3. Connection between potential derangements in iron status and clinical presentation – severity of dermatologic diseases.

Methods

The study was conducted at the Department of Dermatology, Venerology and Allergology, Wrocław Medical University on two groups of patients: 39 with psoriasis and 74 patients with HS. Control group consisted of 44 healthy individuals. Exclusion criteria for this study included: any acute or chronic illness that might influence iron metabolism (including infection, known malignancy, chronic kidney disease, chronic cardiovascular diseases and haematological diseases) and treatment for anaemia or ID in the previous 12 months.

From venous blood samples collected from both patients and healthy controls the following parameters were measured:

- d. standard haematinics, kidney function (creatinine level), C-reactive protein;
- e. biomarkers reflecting iron status: serum concentrations of ferritin, iron, total iron binding capacity, serum soluble transferrin receptor, hepcidin level; iron deficiency

was defined using standardized definition and applied in previous studies in patients with chronic diseases as follows: serum ferritin < 100 mg/L, or serum ferritin 100–299 mg/L with T_{sat} < 20%;

f. serum level of interleukin 6 (IL-6).

In all patients the detailed clinical evaluation was performed – in patients with psoriasis severity of the disease was assessed with PASI (Psoriasis Area Severity Index), while the clinical evaluation of HS severity was made according to Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI) and 3-degree scale proposed by Hurley. Additionally in all patients life quality evaluation was performed using DLQI (Dermatology Life Quality Index) and detailed history regarding treatment was collected.

Results

C. Psoriasis

Compared with healthy controls, patients with psoriasis demonstrated deranged iron status as evidenced by decreased transferrin saturation, elevated soluble transferrin receptor (negative tissue iron balance) and low levels of hepcidin (depleted iron stores). Haematologic status was similar in both groups. Iron deficiency was present in 51% of patients with psoriasis. Additionally, IL-6 level (biomarker of proinflammatory activation) significantly correlated with levels of hepcidin and ferritin. Biomarkers reflecting ID were not associated with the severity of the disease but significantly correlated with low body mass index (BMI). Patients with BMI < 24 kg/m² compared with those with BMI ≥ 24 kg/m² demonstrated lower levels of ferritin and hepcidin.

D. Hidradenitis suppurativa

Compared with controls patients with HS demonstrated decreased level of haemoglobin, haematocrit and mean corpuscular haemoglobin (MCH), although only 3 patients had anaemia. Hidradenitis suppurativa patients demonstrated deranged iron status as evidenced by decreased levels of ferritin, transferrin saturation and hepcidin. There was also a trend toward higher values of soluble transferrin receptor. Iron deficiency characterized 75% patients, while 35% had depleted iron stores. Disease severity and proinflammatory activation (assessed with the level of IL-6) did not differentiate iron status biomarkers.

Conclusion

The mechanisms underlying ID are complex and involve not only depletion of iron stores (with subsequent absolute lack of iron) but also derangements in iron utilization occurring in chronic disease. Proinflammatory activation may result in overexpression of hepcidin (via IL-6 pathway) – the key regulator of dietary iron absorption in enterocytes, iron recycling from macrophages and its mobilization and usage from body storages, mainly hepatocytes of the liver. As a consequence, there is either poor dietary iron absorption or iron accumulation in the iron stores which becomes unavailable for tissue use and unable to meet current metabolic needs. This so called ‘functional ID’ (with or without concomitant anaemia) that was described in various chronic diseases with inflammation playing a key role. Our studies revealed both iron deficiency and depleted iron stores in patients with psoriasis and hidradenitis suppurativa.