

تنظیم مولکولی جذب آهن و آنمی فقر آهن مقاوم به درمان (IRIDA)

• سارا کهن مظفری
کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی

• دکتر حبیب الله گل افشان
دکترای علوم آزمایشگاهی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم
پزشکی شیراز
golafshanh@sums.ac.ir

• نگین شکرگزار
کارشناس ارشد هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

آنمی فقر آهن و آنمی ناشی از بیماری‌های مزمن، از شایع‌ترین کم‌خونی‌ها می‌باشند. اختلال در متابولیسم آهن با تصویرهای مختلف بالینی از قبیل کم‌خونی فقر آهن، گرانباری آهن، گرانباری آهن با آب مروارید و اختلالات نورولوژیک به ویژه کاهش دقت و تمرکز همراه است. تنظیم آهن بدن یک پروسه بسیار پیچیده است که در آن فاکتورهای مختلفی در تنظیم جذب و رها شدن آن از ماکروفاژها برای مصرف بافت خون ساز نقش دارند. جهش در فاکتورهای تنظیم کننده سطح آهن بدن یکی از عوامل مهم آنمی فقر آهن مقاوم به درمان (IRIDA) می‌باشد. در این مقاله سعی شده است که نگاه مولکولی به پروسه تنظیم آهن و آنمی فقر آهن مقاوم به درمان گردد.

کلمات کلیدی: متابولیسم آهن، آنمی فقر آهن مقاوم به درمان، گرانباری آهن، پروسه مولکولی تنظیم آهن

علائم اختصاری

ACD= Anemia of chronic disorders

(آنمی بیماری‌های مزمن)

CP= Ceruloplasmin

(سروپلاسمین)

Fnp1= Ferroportin

(فروپورتین یا کانال ورود و خروج آهن به گردش خون)

Ft= Ferritin

(فریتین)

Ft-H= Ferritin heavy chain

(زنجیره سنگین فریتین)

Ft-L= Ferritin light chain

(زنجیره سبک فریتین)

IRE= Iron response element

(جایگاه اتصال پیک سنتز گیرنده ترانسفرین و فریتین به پروتئین تنظیم کننده آهن)

IRP= Iron regulatory protein

(پروتئین تنظیم کننده آهن)

SFt= Serum ferritin

(فریتین سرم)

HJV= Hemojuvelin



(هموژولین)

TFR= Transferin receptor

(گیرنده ترانسفرین)

DMT= Divalent Metal Transporter

(کانال عبور فلزات دو ظرفیتی)

TF Sat= Transferin saturation

(اشباع ترانسفرین)

GDF15= Growth differentiation factor 15

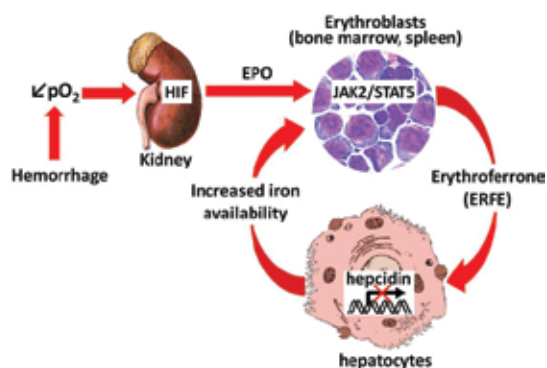
TWSG1= Twisted gastrulation factor 1

BMP 6= Bone morphogenetic protein 6

آهن یک فلز حیاتی نه تنها برای سنتز هموگلوبین، بلکه در ساختار آنزیم‌های مهم سوخت و ساز، رشد و تکثیر سلولی، کارایی سیستم ایمنی و به عنوان عامل انتقال الکترون در فعل و انفعال‌های شیمیایی بدن کاربرد دارد. از مهم‌ترین علل کمبود آهن، خونریزی‌های گوارشی و خونریزی ماهانه در خانم‌ها است. هر سی سی گلوبول قرمز فشرده حاوی یک میلی گرم آهن است. تشخیص آنمی فقر آهن به ویژه در آقایان پایان راه نیست و بایستی مطالعات سیستم گوارش با اندوسکوپی و کلونوسکوپی برای زخم و پلیپ و سرطان صورت گیرد.

بهبود کم خونی ناشی از خونریزی، احتیاج به منبع کافی آهن برای بافت خون‌ساز دارد. بعد از یک حادثه خونریزی، سرکوب بیان ژن هپسیدین موجب افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش و رها شدن آهن از منابع ذخیره‌ای از طریق کانال فروپورتین که تنها کانال خروجی آهن است می‌گردد. (۱)

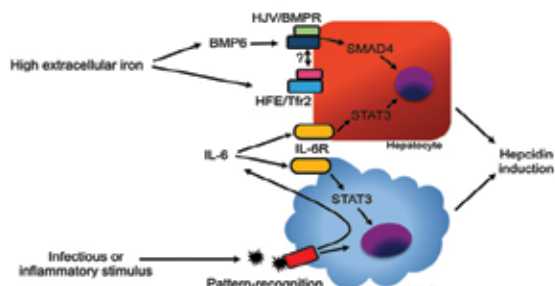
بافت خون‌ساز در پاسخ به اریتروپویتین (EPO)، هورمون اریتروفرون (erythroferrone) ترشح می‌کند. هورمون اریتروفرون (ERFE) قادر است که به سرعت بیان ژن هپسیدین را برای جذب و رها شدن آهن خاموش کند. اختلال و ناکارآمد شدن بیان ژن اریتروفرون با بهبودی تاخیری در افزایش هموگلوبین در خونریزی‌ها همراه است و از طرفی بیان بیشتر اریتروفرون موجب گرانباری آهن می‌گردد. گمان می‌رود که یک دلیل گرانباری آهن در سندرم‌های تالاسمی، افزایش بیان هورمون اریتروفرون باشد. (۲)

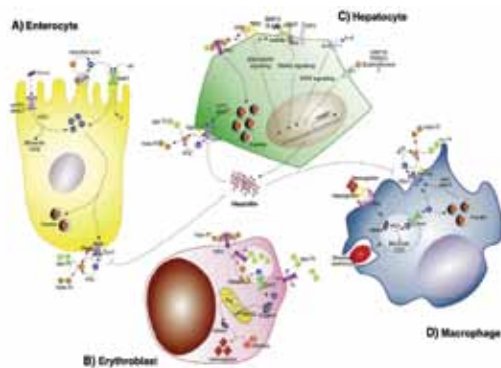


هورمون اریتروفرون از گلوبول‌های قرمز هسته دار در پاسخ به هورمون اریتروپویتین ترشح می‌گردد. این هورمون با تنظیم منفی ژن هپسیدین و در نتیجه کاهش سنتز هپسیدین، موجب افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش و خروج آهن از ماکروفاژها از طریق کانال فروپورتین می‌گردد که نتیجه آن فراهم شدن آهن کافی برای بافت خون‌ساز است.

بیان ژن هپسیدین (HAMP)، با افزایش ذخایر آهن، عفونت‌ها و پدیده‌های التهابی افزایش می‌یابد. هپسیدین با پیوند به کانال‌های فروپورتین (Fpn-1)، اسباب تجزیه و تخریب آنها را فراهم می‌آورد و از این رو از ورود آهن توسط سلول‌های گوارشی به گردش خون و خروج آهن از ماکروفاژها جلوگیری می‌شود.

در آنمی‌های ناشی از بیماری‌های التهابی و روماتیسمی، با وجود افزایش فریتین که در گروه پروتئین‌های فاز حاد است، آنمی فقر آهن مقاوم به درمان مشاهده می‌شود. افزایش IL-6 که در بیماری‌های التهابی دیده می‌شود، با افزایش بیان هپسیدین موجب تخریب کانال‌های خروجی آهن (فروپورتین) گردیده و از این رو جذب آهن صورت نمی‌گیرد.





تنظیم سیستماتیک جذب آهن از دستگاه گوارش و خروج آهن از ماکروفاژها (توضیحات تکمیلی در متن آمده است)

میکرو RNA (Micro RNA) های گوناگونی در بیان پروتئین‌های تنظیم کننده آهن نقش دارند. افزایش یا کاهش بیان میکرو RNA ها در پروسه ترجمه پیک پروتئین سازی پروتئین‌ها، موجب افزایش یا کاهش ترجمه گردیده و از این رو بیان آنها را افزایش یا کاهش می‌دهد. میکرو RNA ها دارای توالی ۲۰-۱۸ نوکلئوتیدی بوده که با پیوند به پیک پروتئین سازی، اسباب تخریب و جلوگیری از ترجمه آنها را فراهم می‌کنند. برای مثال MicroRNA-130 در کمبود آهن، افزایش بیان یافته و با هدف قرار دادن پیک سنتز گیرنده BMP موجب کاهش بیان هپسیدین می‌گردد و یا برای مثال، کاهش بیان MicroRNA-199a در پاسخ به هایپوکسی، موجب افزایش بیان HIF-1 α و HIF-2 α می‌گردد که با افزایش سنتز اریتروپویتین همراه می‌گردد. فاکتورهای (Hypoxia Inducible Factor) HIF از فاکتورهای نسخه برداری برای افزایش بیان اریتروپویتین می‌باشند. جدول زیر، به انواع میکرو RNA ها در کنترل تنظیم آهن اشاره می‌کند. (۴)

Iron metabolism genes which expression is regulated by microRNA.

Target	MicroRNA
HFE; HJV	miR-122
TFR1	miR-320, miR-210
ISCU1/2	miR-210
Lactoferrin	miR-214
Lactoferrin receptor	miR-584
DMT1-non IRE	miR-let-7
BACH1	miR-let-7, miR-98, miR-196
FTH	miR-200b
SLC40A1	miR-485-3p
ALK2	miR-130
HIF-1 α , HIF-2 α	miR-199a
TFR2	miR-221
IRP1	miR-200a, miR-223


در پدیده‌های التهابی افزایش بیان ژن هپسیدین موجب تخریب کانال‌های فروپورتین گردیده که در نتیجه جذب آهن و خروج آهن از ماکروفاژها صورت نمی‌گیرد که فرآیند این پدیده ایجاد آئمی بیماری‌های مزمن است.

تنظیم سیستمیک متابولیسم آهن در شکل زیر مشاهده می‌شود. در تصویر A، پروسه جذب توسط سلول‌های گوارش در دوازدهه مشاهده می‌شود. آهن از طریق کانال DMT1 (Divalent Metal Transporter) وارد و از طریق کانال فروپورتین خارج می‌گردد. در تصویر B، انتقال آهن به گلبول‌های قرمز هسته‌دار مشاهده می‌شود. آهن از طریق ترانسفرین حمل و به گیرنده ترانسفرین پیوند داده می‌شود و پس از ورود به سیتوپلاسم، به منظور ساخت هم (Heme) و خوشه‌های سولفور-آهن که مورد نیاز آنزیم‌های گوناگون برای رشد و تکثیر و چرخه متابولیسم است توسط میتوفین وارد میتوکندری می‌گردد. (۳)

در تصویر C، سلول کبد مشاهده می‌شود که با تنظیم ترشح هپسیدین، ورود آهن از گوارش و خروج آن از ماکروفاژها (تصویر D) را کنترل می‌کند. کمپلکس پروتئین‌های HFE (پروتئین هماکروماتوز)، هموزولین (HJV)، گیرنده ترانسفرین ۲ (TFR2) و گیرنده BMP-6 (Bone morphogenetic protein) در سطح سلول‌های کبد با فعال کردن مسیر علائم رسانی SMAD و ERK-MAPK موجب بیان ژن هپسیدین می‌گردند. اختلال در هر کدام از اجزای این کمپلکس با کاهش بیان ژن هپسیدین همراه بوده که موجب گرانباری آهن (Iron-overload) می‌گردد. گمان می‌رود که اینترلوکین ۶ و اریتروفرون به طور مستقیم در افزایش بیان هپسیدین نقش دارند. کاهش هپسیدین موجب باز بودن کانال‌های فروپورتین برای جذب آهن است. فاکتورهای GDF15 و TWSG1 و اریتروفرون و ماتریپتاز ۲ با ارسال سیگنال‌های منفی سنتز هپسیدین را کاهش داده و موجب افزایش جذب گوارشی آهن و خروج بیشتر آن از ماکروفاژ می‌گردد.

مرفولوژی میکروسیت و هایپوکروم و افزایش RDW و گلبول‌های مدادی شکل هایپوکروم زمانی در آنمی فقر آهن ظاهر می‌شود که آنمی در مرحله پیشرفته بوده و ذخایر آهن تهی شده باشد. در این حالت هموگلوبین کمتر از ۱۰ و فریتین کمتر از ۱۲ و شمارش گلبول قرمز کمتر از ۵ میلیون در میلی متر مکعب است. آنمی فقر آهن به سرعت با شروع درمان آهن پاسخ داده و افزایش شمارش رتیکولوسیت بعد از ۵ روز از شروع درمان مشاهده می‌شود. مرفولوژی گلبول‌های قرمز با شروع درمان، مرفولوژی دایمرف (Dimorphism) پیدا کرده و جمعیت‌های هایپوکروم و نرموکروم در گستره محیطی مشاهده می‌گردد که پس از مدتی به مرفولوژی نرموسیتیک و نرموکروم تبدیل می‌گردد.

Parameter	Depletion of storage iron	Iron-deficient erythropoiesis	Iron-deficiency anaemia
1. Bone marrow iron stores	Absent	Absent	Absent
2. S. ferritin	Low	Low	Low
3. TIBC	Normal	Normal or ↑	Increased
4. FEP	Normal	Increased	Increased
5. Transferrin saturation	Normal	Decreased	Decreased
6. Haemoglobin	Normal	Decreased	Decreased
7. MCV	Normal	Normal	Decreased
8. Hypochromia	Absent	Absent	Present



تست‌های تشخیصی آنمی فقر آهن در مراحل تهی شدن آهن ذخیره‌ای، محدود شدن آهن برای خون‌سازی و آنمی فقر آهن پیشرفته مشاهده می‌شود. توجه داشته باشید که مورفولوژی میکروسیتیک هایپوکروم تنها در مرحله پیشرفته فقر آهن مشاهده می‌شود. گلبول‌های نرموکروم حاصل خون‌سازی با در دسترس بودن آهن کافی می‌باشد. افزایش ۲ گرم هموگلوبین در ۳ هفته از درمان مشاهده گردیده و هنگامی که میزان فریتین به ۵۰ رسید می‌توان آهن را قطع کرد. برای اندازه‌گیری فریتین نیازی به قطع قرص آهن نیست و اندازه‌گیری آن در هر ساعت از روز بلامانع است. در حالی که اندازه‌گیری آهن سرم در صبح ناشتا سفارش می‌شود و بایستی توجه کرد که تغییرات روزانه آهن

شایع‌ترین اختلالات متابولیسم آهن به صورت گرانباری آهن از تاپ‌های ۱ تا ۴، افزایش فریتین با آب مروارید، کم‌خونی فقر آهن، آنمی بیماری‌های مزمن و کم‌خونی فقر آهن مقاوم به درمان (IRIDA) بروز می‌کند.

جهش‌های ژن هماکروماتوز (HFE) یا هماکروماتوز کلاسیک، با افزایش بار آهن کبد و قلب و غدد برون ریز در سن ۴۰ تا ۵۰ سالگی در آقایان و در خانم‌ها پس از منوپاز ظهور می‌کند. پوست برنزه، دیابت و سیروز کبدی که ممکن است به سرطان هپاتوسلولار ختم گردد، از عوارض هماکروماتوز می‌باشد.

هماکروماتوز تاپ ۲ یا نوع جوانی ناشی از جهش‌های ژن هپسیدین (HAMP) و یا هموژولین (HJV) و جذب ۳ تا ۴ میلی گرمی آهن در روز است. علائم هماکروماتوز ممکن است در سنین جوانی بین ۱۵ تا ۲۰ سالگی یا قبل از ۴۰ سالگی بروز کند.

افزایش اشباع ترانسفرین $\geq 55\%$ و افزایش فریتین $\geq 200 \mu\text{g/L}$ از مهم‌ترین آزمایش‌های غربالی برای هماکروماتوز می‌باشد. نوشیدن چای پس از غذا از جذب آهن جلوگیری می‌کند.

یک گونه از هماکروماتوز با افزایش فریتین بیشتر از ۱۰۰۰ میکروگرم با آب مروارید همراه است که در این حالت جهش در پروتئین تنظیم‌گر آهن (IRP) قادر به اتصال به پیک سنتز فریتین نوع L نبوده و از این رو مهار سنتز فریتین صورت نمی‌گیرد. (۵)

آنمی فقر آهن در حالت پیشرفته با کاهش آهن سرم، افزایش TIBC و کاهش فریتین سرم جلوه می‌کند. با توجه به این که فریتین یک پروتئین فاز حاد می‌باشد و در پروسه‌های التهابی و عفونی میزان آن بالا می‌رود، برخی از پزشکان اقدام به ارسال آزمایش‌های CRP و ESR همراه با آزمایش فریتین می‌کنند. جواب فریتین در صورت منفی بودن آزمایش‌های CRP و ESR مطمئن‌تر است.

گفته می‌شود که اولین پارامترهای آنمی فقر آهن، افزایش RDW و کاهش پارامتر CHR (میانگین هموگلوبین رتیکولوسیت) می‌باشد.



آهن پاسخ ندهد، در گروه سندروم‌های تالاسمی یا بندرت هموگلوبینوپاتی‌ها و یا در گروه آنمی فقر آهن مقاوم به درمان (IRIDA) قرار می‌گیرد.

آنمی فقر آهن مقاوم به درمان اکتسابی یا ژنتیکی است. جهش در ژن *TMPRSS6* که موجب اختلال در سنتز پروتئین متریتاز-۲ (*MT2*) می‌شود، از مهم ترین علت‌های ژنتیکی است. متریتاز-۲ در حالت طبیعی با شکستن پروتئین هموژولین (*HJV*)، ارتباط آن را با گیرنده *BMP-6* که نقش مهمی در افزایش بیان هپسیدین دارد قطع می‌کند و موجب کاهش بیان ژن هپسیدین می‌گردد. کاهش بیان ژن هپسیدین با افزایش جذب آهن از گوارش همراه است. جهش *MT2* موجب افزایش بیان هپسیدین و تخریب کانال‌های فرپورتین می‌گردد که در این حالت جذب آهن خوراکی صورت نمی‌گیرد. این بیماری از اوایل کودکی با آنمی میکروسیت و هایپوکروم ظاهر شده و از آنجا که کمبود آهن موجب اختلالات نورولوژیک از قبیل کاهش دقت و تمرکز (*Neurocognitive*) می‌شود،

بایستی هرچه سریع تر بیماری را تشخیص داد. (۱) برای کودکی که به درمان آهن علی‌رغم آزمایش‌های تایید کننده فقر آهن جواب نمی‌دهد، ارسال آزمایش‌های *Anti TIG* برای بیماری سلیاک (*Celiac*)، عفونت با *H.pylori* و گاستریت اتوایمیون بسیار سودمند است. گاستریت اتوایمیون ممکن است علاوه بر آنمی فقر آهن با کاهش ترشح فاکتور داخلی (*IF*) با کم خونی مگالوبلاستیک نیز ظاهر شود.

سرم (*SFe*) حتی تا ۳۰٪ گزارش شده است. میزان آهن سرم در صبح‌ها نرمال تا افزایش و در غروب به طور فیزیولوژیک کاهش می‌یابد. اندازه گیری *TIBC* کمتر تحت اثر تغییرات روزانه است. برای اندازه گیری *SFe* و *TIBC* بایستی دو سه روز قرص آهن را قطع کرد. (۴)

Inadequate dietary iron intake

- Single-food diets in infancy
- Dieting, fasting, malnutrition
- Diet containing inhibitors of iron absorption

Increased iron requirements

- Growth spurts in childhood/adolescence
- Menstruation
- Pregnancy
- Erythropoietin therapy

Increased iron losses

- Menorrhagia
- Bleeding from gastrointestinal, genitourinary tracts
- Hemosiderinuria due to intravascular hemolysis
- Parasitic infestations
- Exercise-related
- Blood donation

Decreased iron absorption

- Celiac disease
- Autoimmune atrophic gastritis
- *Helicobacter pylori* gastritis
- IRIDA (hereditary)

آنمی فقر آهن دارای علل گوناگونی است که در تابلوی فوق به برخی از آنها اشاره شده است.

هرگونه مرفولوژی میکروسیتیک هایپوکروم که به درمان

Main Diagnostic Categories and Coexistent Findings in 300 IDA Patients Referred for Hematologic Evaluation

Diagnosis (n)	Autoimmune atrophic gastritis 26% (77)	<i>Helicobacter pylori</i> 19% (57)	Menorrhagia 32% (96)	Gastrointestinal lesions 10% (31)	Celiac 6% (18)	Negative 7% (21)
Age (yr)	41 ± 16	37 ± 19	39 ± 10	60 ± 14	39 ± 14	33 ± 13
Sex (M/F)	14/63	17/40	0/96	13/18	3/15	2/21
Main diagnosis alone	26	57	39	21	15	21
<i>Helicobacter pylori</i> infection	39	—	57	10	2	0
Menorrhagia	11	0	—	0	1	0
GI lesions	1	0	0	—	0	0
Aspirin or NSAID	9	3	1	7	0	1
% refractory to oral iron	69	68	38	47	100	10

Data from Hershko et al.²⁹

Abbreviations: IDA, iron deficiency anemia; GI, gastrointestinal; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

در جدول فوق علت آنمی فقر آهن در ۳۰۰ بیمار مشاهده می‌شود. توجه داشته باشید که گاهی آنمی فقر آهن نشانه‌ای بر بیماری سلیاک یا گاستریت اتوایمیون نهفته می‌باشد.

استفاده روزافزون از داروهای بازدارنده پمپ پروتون (proton pump inhibitors) برای درمان زخم معده و اثنی عشر و گاسترکتومی، یکی از عوامل آنمی فقر آهن مقاوم به درمان می‌باشد. ترشح اسید معده در تبدیل آهن سه ظرفیتی به دو ظرفیتی برای جذب بهتر آن لازم است. ترکیبات تانیک اسید (Tannate)، فسفات (phosphate) و فیتات (phytate) نیز از جذب آهن خوراکی جلوگیری می‌کنند. گفتنی است که جای منبع غنی از تانیک اسید و خمیر تازه منبع فیتات است.

کم خونی مگالوبلاستیک دارای تصویر اولوماکروسیت ($MCV > 100$) همراه با افزایش RDW، افزایش MCH و مقدار نرمال MCHC است. با نرمال بودن MCHC در کم خونی مگالوبلاستیک می‌توان این کم خونی را از آگلوتیناسیون سرد که هر سه پارامتر MCV، MCH و MCHC افزایش می‌یابد افتراق داد.

حضور نوتروفیل‌های هایپرسگمانته با تصویر اولوماکروسیت، تشخیص کم خونی مگالوبلاستیک را قطعی تر می‌کند. چنانچه آنمی مگالوبلاستیک با آنمی فقر آهن همراه باشد، بر مرفولوژی ماکروسیت پوشش گذاشته ولی نوتروفیل‌های هایپرسگمانته در خون مشاهده می‌شود. با درمان ویتامین B12 یا اسید فولیک، مرفولوژی میکرو-هایپو مربوط به آنمی فقر آهن نمایان می‌شود. (۵)

در هر حاملگی با توجه به افزایش جرم گلبول‌های قرمز، نیاز جنین، رشد جفت و زایمان، نیاز به ۵۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم آهن، معادل آهن لازم برای سنتز ۵۰۰ تا ۷۰۰ سی سی خون فشرده است و فریتین کمتر از ۵۰ به سرعت خانم حامله را مبتلا به آنمی فقر آهن می‌کند مگر این که با جذب روزانه ۳/۵ میلی گرم آهن جبران گردد و مصرف روزانه ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم آهن به شکل قابل استفاده (bioavailable)، برای جبران کمبود کفایت می‌کند. در یک مطالعه، متوسط خون ریزی سیکل قاعدگی حدود ۳۰ سی سی بوده است که در ۱۰٪ موارد بیشتر از ۸۵ و در ۰.۵٪ موارد بیشتر از ۱۱۸ سی سی می‌باشد که در صورت جبران نشدن، شخص را مستعد آنمی فقر آهن می‌کند.

بیماران مبتلا به نارسایی کلیه که هورمون اریتروپوئین (Epo) برای درمان کم خونی دریافت می‌کنند، شیوه پاسخ به درمان را می‌توان از روی اشیاع ترانسفرین، گیرنده آزاد ترانسفرین در پلاسما (TFR) و سطح فریتین پایه پیش بینی کرد. اشیاع ترانسفرین کمتر از ۲۰٪ با $TFR > 8\text{mg/L}$ و سطح فریتین کمتر از $50\mu\text{g/L}$ ، نشانه فقر آهن و نیاز به تجویز آهن وریدی برای رساندن سطح فریتین به بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم در لیتر برای پاسخ کافی به اریتروپوئین در بیماران غیر دیالیزی است در حالی که سطح کافی فریتین برای بیماران دیالیزی جهت پاسخ به درمان اریتروپوئین بیشتر از $200\mu\text{g/L}$ می‌باشد.

References

- 1- New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. Camaschella C. Blood Rev. 2017 Feb 13.
- 2- Identification of erythropherrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Nat Genet. 2014 Jul; 46(7):678-84. Epub 2014 Jun 1.
- 3- Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 22nd Edition by Richard A. McPherson MD MSc Matthew R. Pincus MD PhD. 2017. Elsevier inc.
- 4- Wintrobe's Clinical Hematology Thirteenth Edition by John P. Greer MD, Daniel A. Arber MD, Bertil Glader MD PhD. 2014, Lippincott inc.
- 5- Williams Hematology, 9th Edition by Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef Prchal, 2017, MC graw hill inc.

