

Strokovni prispevek/Professional article

POMEN DOLOČANJA SERUMSKIH TRANSFERINSKIH RECEPTORJEV

THE ROLE OF SERUM TRANSFERRIN RECEPTORS MEASUREMENT

Bernarda Vogrin¹, Matjaž Vogrin², Mirjana Miksić³, Zdravko Roškar³, Mira Šauperl⁴

¹ Oddelek za otroško kirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Oddelek za ortopedijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Klinični oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

⁴ Oddelek za laboratorijsko diagnostiko, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-08-04, sprejeto 2004-03-03; ZDRAV VESTN 2004; 73: 203-5

Ključne besede: *transmembranski proteini; anemija; eritropoeza*

Izvleček – Izhodišča. Transferinski receptorji so transmembranski proteini, ki imajo ključno vlogo v presnovi železa. Omogočajo transport na transferin vezanega železa v celice. Kadar je potreba po železu velika, celice pomnožijo transferinske receptorje. Koncentracija serumskih transferinskih receptorjev je sorazmerna koncentraciji membranskih receptorjev in odslilkava celotno eritropoetsko dejavnost.

Zaključki. Topne receptorje lahko določamo v serumu z imunološkimi preiskavami. Z merjenjem koncentracije transferinskih receptorjev v serumu lahko količinsko merimo stopnjo pomanjkanja železa in ločimo med anemijo zaradi kroničnih bolezni in anemijo zaradi pomanjkanja železa. Pri stanjih s pospešeno eritropoezo lahko spremljamo aktivnost bolezni. Primerni so za spremljanje zdravljenja s humanim eritropoetinom. So zelo občutljiv kazalec eritropoeze, pogosto lahko celo nadomestijo citološki pregled kostnega mozga. Različna fiziološka stanja (nosečnost) in vnetja ne vplivajo na koncentracijo serumskih transferinskih receptorjev.

Uvod

Transferinski receptorji (TR) so transmembranski proteini, ki omogočajo prenos na transferin vezanega železa v celice. TR imajo ključno vlogo v uravnavanju oskrbe celic z železom. Največja koncentracija TR je v membranah nezrelh eritrocitov, v hitro delečih se celicah in v posteljici. Najdemo jih tudi v bazalni plasti epidermisa, semenskih tubulih, jetrih in endotelu možganskih kapilar (1, 2). Koncentracija serumskih TR (STR) ni odvisna od spola, večja pa je pri otrocih in mladostnikih. Nekoliko večja je tudi pri ljudeh, ki živijo na veliki nadmorski višini in pri črncih (3-6). Za razliko od običajnih preiskav za oceno pomanjkanja železa (serumsko železo, feritin, transferin, PVE [povprečni volumen eritrocita], TIBC [celotna sposobnost za vezanje železa]), koncentracija STR ni odvisna od nekaterih fizioloških dejavnikov (nosečnost) in vnetja. STR je z imunološkimi preiskavami (ELISA), (RIA) mogoče določiti v serumu (7). Koncentracija STR je sorazmerna številu membranskih receptorjev, kar je osnova za njihovo klinično uporabnost.

Key words: *transmembrane proteins; anemia; erythropoiesis*

Abstract – Background. The transferrin receptors are transmembrane proteins. They have a critical role in iron metabolism by controlling the flow of transferrin iron into body cells. The density of a surface transferrin receptor on a given cell is proportional to the iron requirements of that cell. A soluble form of the receptor can be detected in human serum by sensitive immunoassays.

Conclusions. Concentration of serum transferrin receptor reflects total erythropoietic activity of human body. It provides a quantitative measure of functional iron deficiency and distinguishes the associated anemia from that of chronic disease. Elevated serum receptor levels provide a valuable measure of enhanced erythropoiesis. It might be useful for measuring of the therapeutic effect of recombinant human erythropoietin. It is more sensitive and less invasive than bone marrow examination currently used to assess a red cell precursor mass.

Celični transferinski receptorji

TR je sestavljen iz dveh polipeptidnih verig, povezanih z disulfidnimi vezmi. Molekulska masa vsake podenote je 95.000 daltonov. Ima dva pola. Na citoplazemskem polu ima dve hidrofilni mesti, na notranji strani membrane pa hidrofobni pol, ki omogoča vključitev receptorja v membrano. Gen za TR je tako kot gen za transferin na tretjem kromosomu. TR ima veliko afiniteto do diferičnega transferina. Zato je prenos železa v celico mogoč tudi tedaj, ko je koncentracija na transferin vezanega železa zelo nizka. Po vezanju na receptor sledi neke vrste endocitoza (endosom ali receptosom). Endosom se v celici združi z veziklom s pH, manjšim od 5,5. Kislo okolje omogoči sproščanje železa iz transferina. V celici se železo vključi v biokemične procese, presežek pa se skladišči v obliki feritina. Transferin se v kislem okolju veže z apotransferinom in se preko receptorja vrne v citoplazmo. Kadar celice potrebujejo veliko železa, pomnožijo TR, če pa so z železom preobremenjene, je na membranah in posledično tudi v citoplazmi minimalno število receptorjev (8-10).

Klinična uporaba določanja serumskih transferinskih receptorjev

Pri opredelitvi anemije zaradi pomanjkanja železa in spremljanje zdravljenja z železom

STR je najboljši kazalec pomanjkanja železa. Pri ljudeh, ki so brez ali imajo minimalne zaloge železa, je koncentracija STR velika, pri tistih z obilnimi zalogami pa majhna. Stopnjo pomanjkanja železa, pri kateri se zveča koncentracija STR, so ugotavljali z zmanjševanjem zalog, s ponavljajočimi se venepunkcijami. Med zmanjševanjem zalog železa so ugotovili znatne spremembe v koncentraciji serumskega feritina, hemoglobina, serumskega železa ter zasičenosti transferina. Koncentracija STR, TIBC, prosti eritrocitni protoporfirin in PVE pa se niso znatno spreminjali. Ko so bile zaloge železa popolnoma izčrpane (stanje funkcionalnega pomanjkanja železa), se koncentracija serumskega feritina in drugih kazalcev pomanjkanja železa ni več znatno spreminjala, ugotavljali pa so znaten porast koncentracije STR. Značilne spremembe drugih naštetih kazalcev so zaznali šele ob pojavu anemije. Ker je feritin najboljši kazalec zmanjšanja zalog, STR pa funkcijskega pomanjkanja železa, je zelo koristno določiti razmerje med STR in feritinom oziroma tako imenovani STR-indeks (razmerje med koncentracijo STR in logaritmom serumskega feritina) (11–13).

STR je stabilen kazalec zalog železa, neodvisen od fizioloških vplivov in vnetja. Na večino običajnih laboratorijskih kazalcev (koncentracija serumskega železa, feritina, transferina, TIBC, PVE) vplivajo različni fiziološki vplivi (nosečnost, otroštvo, adolescenca) (14–17) in akutno vnetje.

Z določanjem STR, STR-indeksa in drugih kazalcev lahko natančneje opredelimo, kdaj je pomanjkanje železa doseglo stopnjo, ki zahteva zdravljenje (Razpr. 1). S tem se lahko izognemo škodljivi preobremenitvi z železom. Človeško telo železa ne more izločiti, zato odvečno količino vskladišči v obliki feritina. V določenih bolezenskih stanjih in med okužbo pride do reakcije med feritinom in superoksidnim ionom. Nastane hidroksilni radikal, ki lahko poškoduje vse vrste makromolekul ter onemogoči sintezo proteinov in celično delitev. Hidroksilni radikali so potencialno vključeni v večstopenjski proces karcinogeneze, proces ateroskleroze, neurodegenerativnih bolezni in normalen proces staranja (18, 19).

STR je dragocen diagnostičen pripomoček predvsem tedaj, ko običajni kazalci pomanjkanja železa odpovedo (nosečnost, neonatalno obdobje, akutno vnetje).

Ločevanje med anemijo zaradi pomanjkanja železa in anemijo, ki spremlja kronične bolezni

Anemija je pogost zaplet kroničnih sistemskih vezivnotkivnih bolezni. Vzrokov anemije je lahko več. Lahko gre za pomanjkanje železa zaradi izgube skozi prebavila (kronične vnetne črevesne bolezni), zmanjšane vnosa s hrano ali slabe absorpcije, pomanjkanja folne kisline ali B12 ali pa je posledica aktivnosti vnetja. Pri kroničnih ledvičnih boleznih je lahko anemija posledica zmanjšane tvorbe eritropoetina (20).

Pri kroničnih bolnikih je pomembno ločiti med anemijo zaradi pomanjkanja železa in anemijo zaradi osnovne bolezni. Glede na to, da so običajni laboratorijski kazalci pri akutnem vnetju neučinkoviti za ugotavljanje pomanjkanja železa, je STR zelo dobrodošel. Opravljene so bile številne raziskave, ki so omegnale STR kot zanesljiv kazalec za ločevanje med obema vrstama anemije. Visoko razmerje STR : feritin zanesljivo potrjuje pomanjkanje železa tudi pri bolnikih s kroničnimi vnetnimi in drugimi boleznimi (21–23) (Razpr. 1).

Razpr. 1. Primerjava laboratorijskih kazalcev za ugotavljanje pomanjkanja železa pri anemiji zaradi pomanjkanja železa (APŽ), anemiji zaradi kronične bolezni (AKB) in pri anemiji zaradi pomanjkanja železa pri kronični bolezni (APŽ + AKB).

Table 1. Comparison of laboratory indexes for evaluation of iron deficiency with iron deficiency anemia (IDA), anemia of chronic disease (ACD) and with iron deficiency anemia + anemia of chronic disease (IDA + ACD).

Preiskava Test	Za določanje For evaluation	Spremembe, povezane z Changes due to		
		APŽ IDA	AKB ACD	APŽ + AKB IDA + ACD
Feritin Ferritin	zalog železa stored iron	↓	↑	↓
TIBC TIBC	stanja železa iron status	↑	↓	↑ ali N / or N
Serumsko železo Serum iron	stanja železa iron status	↓	↓	↓
TFR TFR	funkcijskega železa functional iron	↑	N	↑

↑ zvečanje
↓ zmanjšanje
N normalna koncentracija

Spremljanje aktivnosti eritropoeze

TR imajo vse telesne celice. Največjo koncentracijo najdemo na membranah nezrelah celic rdeče vrste. Dve tretjini STR izvira iz eritropoetskih, ena tretjina pa iz drugih telesnih celic. Zaradi tega je STR manj primeren za odkrivanje okvar kostnega mozga. Pri aplastični anemiji in pri uničenju kostnega mozga so ugotavljali zmanjšanje STR za 55 do 60% (7).

Nasprotno je koncentracija STR zelo dober diagnostični kazalec stanj s pospešeno eritropoezo, saj je neposredno sorazmeren eritropoetski aktivnosti oziroma količini nezrelah eritrocitov.

Tako ugotavljajo dva- do petkratni porast STR pri bolnikih z avtoimunsko hemolitično anemijo, štirikratni pri dedni sferocitozi, šestkratni pri anemiji srpastih celic. Še večji porast so ugotovili pri stanjih z neučinkovito eritropoezo pri bolnikih z β -talasemijo (7, 24, 25). Pri posameznem bolniku lahko na osnovi spremljanja koncentracije STR sklepamo o aktivnosti bolezni brez citološkega pregleda kostnega mozga.

STR je dober kazalec spremljanja zdravljenja s humanim eritropoetinom (9). Zaradi ugotovitve, da se med vsemi kazalci eritropoeze spreminja najhitreje in da je za določanje serumske koncentracije potrebna minimalna količina krvi, je še posebej primeren za spremljanje zdravljenja anemije nedonošenčkov.

Primer 1

Pri triletnem dečku je bila ob sistematskem pregledu ugotovljena anemija (Hb 84 g/L). Klinični status je bil razen bledice in sistolnega srčnega šuma v mejah normale. Anemija je bila mikrocitna (MCV 60,5 fL), hipohromna (MCH 18,7, MCHC 291), z nizkim feritinom 9 μ g/L, železom 1,2 mmol/L, visokim transferinom 5,7 g/L, normalnim številom retikulocitov in visokimi STR (5,75 mg/L). Hematest v blatu je bil negativen.

Diagnoza: Prehranska anemija zaradi pomanjkanja železa.

Zdravljenje: Železo v odmerku 4 mg/kg telesne mase. Hemoglobin se je normaliziral v dveh mesecih.

Primer 2

Sedemnajstletna deklica je že nekaj mesecev imela občasne bolečine v trebuhu in driske. Med laboratorijskimi izvidi je izstopala zvečana

hitrost posedanja eritrocitov (SR 64) in normocitna, normokromna, anemija (Hb 87 g/L, MCV 82,0 fL, MCH 27,8 pg, MCHC 338 g/L, z nizkim železom 2,0 µmol/L, transferinom 1,4 g/L in normalnim STR 1,25 mg/L ter fertinom 113 µg/L. Ugotovljena je bila Crohnova bolezen z izrazito prizadetostjo končnega dela ileuma. Diagnoza: Anemija zaradi kronične bolezni. Zdravljenje: Ob zdravljenju osnovne bolezni je anemija izzvenela.

Primer 3

Petnajstletna deklica se dve leti zdravi zaradi Crohnove bolezni. Redno jemlje majhne odmerke imurana. Zadnja dva meseca je imela slabši tek, bila je utrujena, pogosto je tožila zaradi glavobola. V zadnjem letu je zrastle za 8 cm, menstruacijo je dobila pred 8 meseci. Z laboratorijskimi preiskavami smo potrdili mikrocitno anemijo (Hb 92 g/L, MCV 79 fL, MCH 26 pg, MCHC 307 g/L), nizkim serumskim železom 2,6 µmol/L, še normalnim transferinom 2,6 g/L in fertinom 21 µg/L ter visokimi STR 2,75 mg/L. Diagnoza: Anemija zaradi pomanjkanja železa pri kronični bolezni. Zdravljenje: železo (tablete Retafer) v odmerku 4 mg/kg telesne mase/dan. Hemoglobin se je normaliziral v sedmih tednih.

Zaključki

Določanje serumskih transferinskih receptorjev je pomembno za oceno eritropoeze. So samostojen kazalec, neodvisen od različnih fizioloških dejavnikov. Zato so dragocen pripomoček za določanje pomanjkanja železa pri nosečnicah, nedonošenčkih, dojenčkih in bolnikih s kroničnimi sistemskimi boleznimi. Pri boleznih s povečano eritropoezo pa so zanesljiv kazalec aktivnosti bolezni. Določanje v serumu je enostavno, kar še poveča klinično uporabnost.

Literatura

- Ahn J, Johnstone RM. Origin of soluble transferrin receptor. *Blood* 1993; 81: 2442-51.
- Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H et al. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986; 64: 277-81.
- Virtanen MA, Viinikka LU, Virtanen MKG et al. Higher concentration of serum transferrin receptor in children than adults. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 256-60.
- Kling PJ, Roberts JA, Widnes JA. Plasma transferrin receptor levels and indices of erythropoiesis and iron status in healthy term infants. *J Pediatr Hematol Onkol* 1998; 20: 309-14.
- Mast AE, Blinder MA, Gronovski AM et al. Clinical utility of soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51.
- Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores in relation to growth and pubertal maturation in healthy boys. *Br J Haematol* 1997; 96: 12-8.
- Flowers CH, Skikne BS, Cowel AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 368-77.
- Lothar T. Loslicher Transferrin Receptor (TRS). In: Lothar T. *Labor und Diagnose*. 5th ed. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998: 289-91.
- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993; 44: 63-74.
- Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiological Reviews* 1987; 67: 520-81.
- Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870-6.
- Punonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentration of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 1994; 40: 774-6.
- Punonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.
- Akerson A, Bjelerup P, Berglund M, Bremme K, Wahter M. Serum transferrin receptors: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1241-6.
- Carriga MT, Skikne BS, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptors for detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1077-81.
- Rusia U, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood SK, Sikka M. Serum transferrin receptors in detection of iron deficiency in pregnancy. *Ann Hematol* 1999; 78: 358-63.
- Rusia V, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood SK, Sikka M. Serum transferrin receptor levels in the evaluation of iron deficiency in the neonate. *Acta Paediatr Japonica* 1995; 38: 455-9.
- McCord JM. Iron free radicals, and oxidative injury. *Sem Hematol* 1998; 35: 5-12.
- Schaich KM. Metals and lipid oxidation. *Contemporary issues. Lipids* 1992; 27: 209-18.
- Schwartz E. Anemia of chronic disorders and renal disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders company; 2000: 1465-5.
- Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E et al. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 585-9.
- Wians HW, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs. transferrin receptor concentration. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 112-8.
- Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385-90.
- Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspar D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990; 75: 102-7.
- Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H et al. Serum transferrin receptors as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987; 70: 1955-8.