

Hemochromatoza pierwotna z zajęciem stawów

Primary hemochromatosis with articular involvement

Kinga Kościńska-Ilczyszyn¹, Paweł Żuchowski², Rafał Wojciechowski¹, Sławomir Jeka³

¹Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

²Samodzielna Sekcja Koordynacji Badań Naukowych i Działalności Dydaktycznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

³Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Słowa kluczowe: hemochromatoza pierwotna, stawy, ultrasonografia.

Key words: primary hemochromatosis, joints, ultrasonography.

Streszczenie

Hemochromatoza jest przewlekłą chorobą ogólnoustrojową wywołaną nadmiernym gromadzeniem żelaza. Wyróżnia się hemochromatozę pierwotną, uwarunkowaną genetycznie, oraz syderozy wtórne (wtórne zespoły nagromadzenia żelaza). Opis przypadku dotyczy 68-letniej pacjentki z dolegliwościami bólowymi stawów od kilku lat, z rozpoznaną hemochromatozą pierwotną, potwierdzoną badaniami genetycznym, z homozygotyczną mutacją genu *HFE* C282Y/C282Y, hospitalizowaną w klinice w Bydgoszczy z powodu podejrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). U chorej wykonano wiele badań diagnostycznych, m.in. badania radiologiczne, biochemiczne, ultrasonograficzne, jak również uwzględniono dane dotyczące wcześniejszych dolegliwości, schorzenia współistniejące oraz informacje z wywiadu rodzinnego, ustalając rozpoznanie hemochromatozy pierwotnej z zajęciem stawów. Opis tego przypadku wnosi istotne informacje przydatne w diagnostyce różnicowej RZS.

Summary

Hemochromatosis is a chronic systemic disease caused by excessive accumulation of iron. There is primary, genetic hemochromatosis and secondary hemochromatosis (iron overload syndromes). The presented case concerns a 68-year-old patient with arthritic pain for several years, with a confirmed diagnosis of primary hemochromatosis in genetic testing, with homozygous *HFE* gene mutation C282Y/C282Y, hospitalized in the Department of Clinical Rheumatology and Connective Tissue Diseases in Bydgoszcz with suspected rheumatoid arthritis (RA). Several diagnostic tests including radiology, biochemistry, ultrasonography and data from interviews, coexisting diseases family history information by setting the diagnosis of hemochromatosis with involvement of the joints. This case report brings some new information useful in the differential diagnosis of RA.

Wstęp

Hemochromatoza jest przewlekłym schorzeniem spowodowanym nieprawidłowym metabolizmem żelaza. Dzieli się ją na postać pierwotną, uwarunkowaną genetycznie z dwiema najczęstszymi mutacjami genu *HFE* – *High Iron Fe* – C282Y i H63D [1–3], oraz syderozy wtórne wynikające z innych przyczyn zaburzających metabolizm żelaza [4]. U podstaw patomechanizmu choroby leży nasilone wchłanianie żelaza z dwunastnicy w wyniku uszkodzenia mechanizmu bloku śluzówkowego regulującego ilość wchłania-

nego żelaza, co prowadzi do zwiększonego deponowania tego pierwiastka w narządach i ich niewydolności.

W 1996 r. Feder i wsp. odkryli na ramieniu krótkim w chromosomie 6 (6p22) gen, nazwany *HFE*, który jest odpowiedzialny za produkcję białka transmembranowego, pozostającego w ścisłym związku z β_2 -mikroglobuliną oraz receptorem transferynowym (*transferrin receptor* – TFR) [5, 6]. Komponent zewnątrzkomórkowy *HFE* składa się z 3 domen, nazwanych α_1 , α_2 , α_3 . Domena α_3 jest miejscem wiązania z β_2 -mikroglobuliną – w tym miejscu zlokalizowano mutację C282Y, która powoduje destabilizację wią-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Sławomir Jeka, Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki łącznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, faks +48 52 365 55 31, e-mail: s.jeka@wp.pl

Praca wpłynęła: 4.02.2013 r.

zania, mutacja H63D dotyczy natomiast domeny α_1 , co powoduje zmniejszenie stabilności białka. Dotychczas opisano 2 główne mutacje tego genu – C282Y, tj. zamiana cysteiny na tyrozynę w pozycji 282 łańcucha polipeptydowego, oraz H63D – z podstawieniem histydyny w miejsce kwasu aspartamowego w pozycji 63.

Białko HFE znajduje się we wszystkich tkankach, z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Największą ekspresję tego białka stwierdza się w nabłonku dna krypt dwunastnicy oraz na powierzchni podstawno-bocznej enterocytów [7–9]. Do prawidłowej homeostazy żelaza niezbędna jest obecność prawidłowego białka HFE, β_2 -mikroglobuliny, receptora TF – dla transferyny oraz niezaburzone interakcje między nimi. Od 60% do 96% chorych to homozygoty C282Y (najczęściej w Europie Północnej) – jest to mutacja autosomalna recesywna [6, 8, 10, 11]. Mutacja genu *HFE* prowadzi prawdopodobnie do zmniejszonego wychwytu żelaza przez enterocyty, związanego z transferyną krwi krążącej, a następnie do paradoksalnego wewnątrzkomórkowego niedoboru żelaza. W konsekwencji tego kompensacyjnie zwiększa się wchłanianie jonów żelazowych w enterocytach, co powoduje nadmiar żelaza oraz jego odkładanie się w tkankach [10]. Dobowa dieta dostarcza 10 mg Fe^{2+} , z czego w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita czczego wchłania się ok. 10%. Mężczyźni z hemochromatozą pierwotną kumulują 0,6 g żelaza rocznie, kobiety natomiast 0,15 g (z powodu miesięczkowego, porodów, laktacji u kobiet następuje utrata 15–30 g żelaza w ciągu życia) [6]. Zawartość żelaza w organizmie, przy której pojawiają się objawy toksyczne, to 20 g (u mężczyzn w 50. roku życia, u kobiet kilka lat później) [4]. Dochodzi do oksydacyjnego uszkodzenia komórek i tkanek. Żelazo to pierwiastek z niesparowanym elektronem, jest katalizatorem powstawania wolnych rodników tlenowych, które nasilają ryzyko martwicy hepatocytów, włóknienia, kancerogenezy, doprowadzając do uwalniania licznych cytokin

prozapalnych – interleukiny 3 (IL-3), IL-6, czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) oraz transformującego czynnika wzrostu β_1 (*transforming growth factor β_1* – TGF- β_1) [12].

Opis przypadku

Chora w wieku 68 lat z potwierdzoną badaniem genetycznym homozygotyczną mutacją genu *HFE* C282Y/C282Y, przyjęta z podejrzeniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) na Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy. Chora zgłaszała bóle stawów od 2006 r., z bolesnością mięśni, ogólnym osłabieniem, znacznym ograniczeniem sprawności manualnej rąk i problemami z wykonywaniem czynności dnia codziennego. Dolegliwości bólowe dotyczyły głównie stawów rąk i stawów kolanowych, bez obrzęków stawów i bez uczucia sztywności porannej.

W wywiadzie rodzinnym istotne było to, że brat chorej również miał potwierdzoną hemochromatozę pierwotną i zmarł z powodu marskości wątroby. W wywiadzie chora podawała liczne choroby współistniejące, wymagające częstych hospitalizacji, m.in. z powodu uszkodzenia mięszonego wątroby, polipowatości żołądka i jelita grubego, incydentów choroby wieńcowej, z angioplastyką naczyń wieńcowych (*percutaneous transluminal coronary angioplasty* – PTCA) (gałąź okalająca – GO w 1991 r. i gałąź przednia zstępująca – GPZ w maju 2002 r. z implantacją stentu), z wszczepieniem stymulatora serca DDD w przebiegu zespołu tachykardia–bradykardia od 1997 r. Chora była stale leczona z powodu nadciśnienia tętniczego z przerostem mięśnia lewej komory (LK) z cechami upośledzonej relaksacji, bez zaburzeń kurczliwości. W badaniu przedmiotowym ograniczenie ruchomości stawów kolanowych, biodrowych, z bolesnością i obrzękiem stawów kolanowych oraz bolesnością stawów rąk i stóp. U pacjentki wystąpiły przebarwienia o cechach zanikowych oraz rumień dłoniowy i pajączki naczyniowe (ryc. 1, 2).



Ryc. 1. Przebarwienia skórne o charakterze zanikowym.

Fig. 1. *Atrophic discoloration of skin.*



Ryc. 2. Rumień dłoniowy.

Fig. 2. *Palmar erythema.*



Ryc. 3. Projektcja A-P: zwężenie szpar stawowych w stawach śródrečno-paliczkowych oraz międzypaliczkowych rąk.

Fig. 3. AP projection: joint space narrowing in the metacarpophalangeal and interphalangeal joints.

W badaniu rentgenowskim (RTG) stwierdzono zwężenie szpar stawowych w stawach śródrečno-paliczkowych oraz międzypaliczkowych rąk (ryc. 3), pogrubienie warstwy okostnowej trzonu III kości śródstopia prawego, oraz zwężenie szpar stawowych w stawach śródstopno-paliczkowych paluchów, również ostrogi piętowe górne i dolne (ryc. 4). W stawach kolanowych wystąpiło zwężenie szpary stawowej w stawie kolanowym lewym od strony przyśrodkowej, drobne geody w części przyśrodkowej kości piszczelowej prawej (ryc. 5). W badaniu ultrasonograficznym (USG) stawu kolanowego lewego uwidoczniono w zachyłku górnym przrost błony maziowej do 7 mm oraz zwiększoną ilość płynu do 9 mm (ryc. 6). W obrębie nadgarstka lewego w błonie maziowej nie wykazano wzmożonego przepływu w opcji power color Doppler (ryc. 7). Dostępna badaniu



Ryc. 4. Projektcja A-P i boczna: pogrubienie warstwy okostnowej trzonu III kości śródstopia prawego, zwężenie szpar stawowych w stawach śródstopno-paliczkowych paluchów, ostrogi kości piętowych górne i dolne.

Fig. 4. AP and lateral projection: Thickening of periosteal layer of third right metatarsal shaft, joint space narrowing in the metatarsophalangeal joints, top and bottom calcaneus spur.



Ryc. 5. Projektcja A-P i boczna: zwężenie szpary stawowej w stawie kolanowym lewym od strony przyśrodkowej, drobne geody w części przystawowej kości piszczelowej prawej.

Fig. 5. AP and lateral projection: joint space narrowing in the left knee medial side, small geodes in near-joint right tibia.

chrząstka szklista kości udowej lewej miała nierówny zarys, była węższa na kłykciach, szczególnie na przyśrodkowym do 0,9 mm. Uwidoczniono osteofity na krawędzi bocznej obu kłykci, szczególnie nasilone na kłykciu przyśrodkowym (ryc. 8). Aparat więzadłowy był bez cech patologicznych. W dole podkolanowym lewym uwidoczniono obecność litopłynnej torbieli Bakera o wymiarach 22 × 14 mm.

Wyniki badań biochemicznych: wysokie stężenie ferrytyny > 1650 ng/ml (norma 10–291 ng/ml), żelaza 212 µg/dl, TIBC 255 µg/l, wysycenie transferyny 93%, prawidłowe wykładniki procesu zapalnego – CRP 4,93 mg/l, OB 9 mm/h, czynnik reumatoidalny nieobecny, przeciwciała: anti-CCP 2,3 j./ml, anti-dsDNA 9,3 j./ml, anti-Ro 2,7 j./ml, anti-La 2,6 j./ml, anti-Jo-1 1,5 j./ml, anti-MPO 3,9 j./ml, anti-PR3 1,8 j./ml.

Chora z powodu obciążeń kardiologicznych nie została zakwalifikowana do leczenia upustami krwi. Zastosowano leczenie środkiem chelatującym – deferoksaminą w dawce 500 mg dożylnie przez 5 dni oraz leczenie doustne prednizonem w dawce 5 mg/dobę, metoprololem w dawce 150 mg/dobę, diltiazemem – 180 mg w 3 dawkach podzielonych na dobę, kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg/dobę, omeprazolem w dawce 40 mg/dobę

Omówienie

Częstość współistnienia hemochromatozy i RZS wynosi ok. 50% [13]. Większość przeprowadzonych dotychczas badań pacjentów z hemochromatozą wrodzoną dotyczyło przede wszystkim uszkodzenia wątroby, serca czy przewodu pokarmowego [14, 15], natomiast objawy stawowe są dopiero kolejnym etapem choroby. W badaniach radiologicznych chorych z hemochromatozą charakterystyczne są zwapnienia torebek stawowych, zwężenie szpar stawowych, obecność osteofitów (o kształcie „hakowatym”,

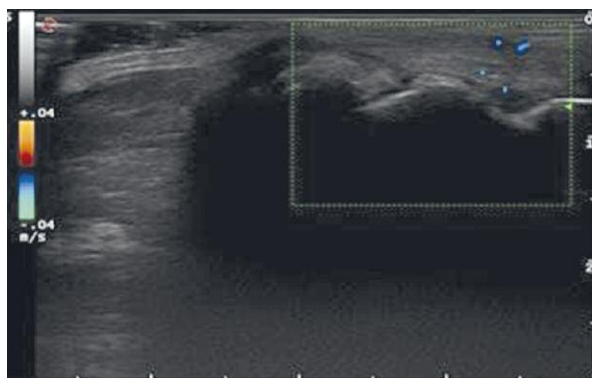


Ryc. 6. Przekrój poprzeczny na poziomie zachyłka nadrzepkowego stawu kolanowego lewego – przerost błony maziowej, zwiększona ilość płynu stawowego.

Fig. 6. Cross-section of the left knee joint recess over-kneecap, hypertrophy of the synovial membrane, increased volume of synovial fluid.

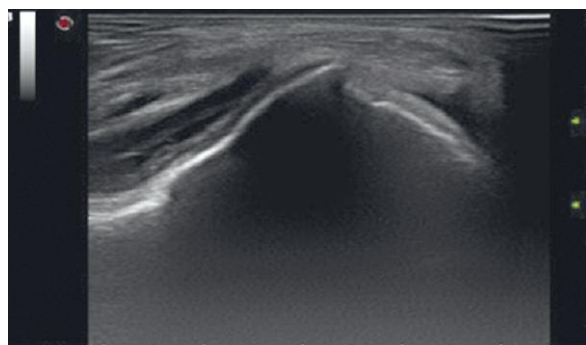
przeważnie w stawach śródrečno-paliczkowych II i III), torbiele podchrzęstne ostro odgraniczone od otoczenia oraz sklerotyzacja podchrzęstna [16, 17].

Opisany w artykule potwierdzony badaniami genetycznymi przypadek chorej z hemochromatozą stwarza możliwość oceny zmian radiologicznych i ultrasonograficznych typowych dla zmian w układzie kostno-stawowym w tej jednostce chorobowej [18, 19]. Pozwala także na różnicowanie tych zmian z chorobą zwyrodnieniową stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów. U opisanej chorej stwierdzano też zmiany skórne towarzyszące hemochromatozie. W skórze chorych dochodzi do gromadzenia się melaniny



Ryc. 7. Przekrój poprzeczny na wysokości nadgarstka lewego – błona maziowa bez wzmożonego przepływu w opcji power color Doppler.

Fig. 7. Cross section at the level of the left-wrist synovium without increased power flow in color Doppler options.



Ryc. 8. Przekrój poprzeczny na wysokości kłykci kości udowej lewej – zwężenie chrząstki stawowej oraz osteofity na kłykciach kości udowej lewej.

Fig. 8. Cross-section at the level of the left femoral condyles – narrowing of the articular cartilage and osteophytes on the left femoral condyles.

w warstwie podstawnej naskórka i depozytów żelazowych, przede wszystkim w skórze właściwej. Powstają charakterystyczne przebarwienia o cechach zanikowych, przeważnie w skórze narażonej na promieniowanie słoneczne, oraz objawy typowe dla marskości wątroby, takie jak rumień dłoniowy, pajęczki naczyniowe, a także ginekomastia [4, 16]. Zmiany w trzustce prowadzą do rozwoju cukrzycy, która w przypadku towarzyszenia jej typowych przebarwień skóry jest nazywana cukrzycą brązową. U omawianej chorej nie stwierdzono cukrzycy, a leczenie utrzymujące stężenie żelaza w normie zmniejsza ryzyko jej wystąpienia.

W celu usunięcia nadmiaru żelaza z organizmu chorych na hemochromatozę wykonuje się upusty krwi (1–2 w tygodniu). Jeden upust 500 ml krwi usuwa ok. 250 mg żelaza. Jest to leczenie kilkuletnie, do łącznej dawki 25 g usuniętego z organizmu żelaza. Jeżeli uda się zmniejszyć stężenie ferrytyny poniżej 50 ng/ml, upusty można wykonywać rzadziej, czyli co 3–4 miesiące. Wyniki badań przeprowadzonych przez Falize i wsp. wskazują, że próby wątrobowe u chorych leczonych upustami krwi mogą mieć wartość predykcyjną w ocenie regresji włóknienia wątroby [15]. Chorzy z hemochromatozą muszą stosować dietę z ograniczeniem posiłków zawierających duże ilości żelaza. Jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia upustami (niedokrwistość, zaburzenia białkowe, choroby współistniejące, np. niewydolność krążenia), można zastosować preparaty chelatujące – deferoksaminę, która podana dożylnie usuwa 10–20 mg żelaza dziennie [4]. W opisanym przypadku nie można było zastosować leczenia upustami, dobry efekt i istotne zmniejszenie stężenia ferrytyny uzyskano po leczeniu deferoksaminą.

W przypadku niewydolności wątroby i marskości w przebiegu hemochromatozy stosuje się również przeszczepienie tego narządu.

Wnioski

W przebiegu hemochromatozy występują zmiany stawowe widoczne w zwykłych badaniach radiologicznych, o czym należy pamiętać zwłaszcza w diagnostyce różnicowej choroby zwyrodnieniowej.

Hemochromatoza może być przyczyną przerostowo-wysiękowego zapalenia stawów i wymaga różnicowania z RZS oraz spondyloartropatiami seronegatywnymi.

Objawy kliniczne hemochromatozy, w tym nasilenie bólu stawów, mogą nie mieć odzwierciedlenia w zwykłych badaniach radiologicznych i dlatego przydatne jest obrazowanie ultrasonograficzne uwidaczniające zmiany zapalne. Współwystępowanie zapalenia stawów i bólu stawów, przebarwień skóry, powiększenia wątroby, choroby serca i cukrzycy może nasuwać podejrzenie hemochromatozy. Wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie właściwego leczenia obniżającego zawartość żelaza w organizmie

pozwała na zahamowanie uszkodzenia narządów mięszowych i rozwoju ich niewydolności.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Vantyghem MC, Fajardy I, Dhondt F, et al. Phenotype and HFE genotype in a population with abnormal iron markers recruited from an Endocrinology Department. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 835-841.
2. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4755-4760.
3. Siedzieniewska-Falkiewicz D, Sochocka-Bykowska M, Konkol-Szymik E i wsp. Częstość występowania i związek poznanych mutacji w genach HFE z fenotypami wybranych chorób reumatycznych. *Reumatologia* 2011; 49: 432-438.
4. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Wyd. I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
5. Bacon BR. Hemochromatosis: diagnosis and management. *Gastroenterology* 2001; 120: 718-725.
6. Feder JN, Penny DM, Irrinki A, et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 1472-1477.
7. Derc K, Grzymiśławski M, Skarupa-Szabłowska G. Hemochromatoza pierwotna. *Gastroenterol Pol* 2001; 8: 181-188.
8. Zucker SD. Ironing out the cryptic intestinal defect in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2005; 129: 794-796.
9. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *New Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
10. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 932-939.
11. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Study of HFE mutations in dysmetabolic iron overload syndrome. *Hepatology* 1998; 28: 419.
12. Kowdley KV. Another link in the iron chain? *Gastroenterology* 2000; 118: 632-633.
13. Wernicke D, Seipelt E, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Manifestation of rheumatoid arthritis in a patient with hereditary haemochromatosis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 939-941.
14. Sutor GC, Ceconi C, Flemming P, et al. An older female patient with refractory anemia and hemochromatosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1754-1758.
15. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44: 472-477.
16. Zimmermann-Górska I. *Reumatologia kliniczna*. Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
17. Marchiori DM. *Radiologia kliniczna*. Wyd. I. Wydawnictwo Czelej, Lublin.
18. Laborde JL, Green DL, Askari AD, et al. Arthritis in hemochromatosis. *J Bone Joint Surg* 1977; 59: 1103-1106.
19. Huaux JP, Geubel A, Koch MC, et al. The arthritis of hemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chonrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. *Clin Rheum* 1996; 5: 317-324.