

Częstość występowania i związek poznanych mutacji w genach *HFE* z fenotypami wybranych chorób reumatycznych

Frequency of occurrence and relationship of known HFE gene mutations with phenotypes of selected rheumatic diseases

Danuta Siedzieniewska-Falkiewicz¹, Małgorzata Sochocka-Bykowska¹, Elżbieta Konkol-Szymik¹, Witold Tłustochowicz²

¹Oddział Reumatologiczny III Wojewódzkiego Zespołu Reumatologicznego im. dr Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Słowa kluczowe: hemochromatoza, zaburzenia metabolizmu żelaza, choroby reumatyczne.

Key words: haemochromatosis, iron metabolism disorders, rheumatic diseases.

Streszczenie

Mutacje w genach niektórych białek związanych z metabolizmem żelaza są odpowiedzialne za rozwój różnych postaci wrodzonej hemochromatozy (*hereditary haemochromatosis* – HH). Od kilku lat trwają badania dotyczące ich związku z występowaniem i przebiegiem chorób tkanki łącznej (w tym głównie związku z chorobą zwyrodnieniową i z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Nadal toczy się dyskusja na temat tego, czy istnieje związek etiologiczny między tymi schorzeniami. W niniejszej pracy przedstawiono krótki opis obecnego stanu wiedzy na temat etiologii HH, a także przegląd prac dotyczących związku HH i jej wpływu na fenotyp wybranych chorób reumatycznych (tab. I).

Summary

Mutations in genes coding some proteins involved in iron metabolism in men are aetiological factors for diverse forms of hereditary haemochromatosis (HH). Over the last few years the relationship between their occurrence and prevalence and manifestation of diverse rheumatic diseases (mainly osteoarthritis and rheumatoid arthritis – RA) has been investigated. Until now we have had no answer to the question whether there is a causal relationship between them. In this paper, current knowledge on hereditary haemochromatosis aetiology, and literature review on the relationship of hereditary haemochromatosis prevalence and phenotype of selected rheumatic disorders are briefly presented (Table I).

Wstęp

Hemochromatoza jest ogólnoustrojową chorobą wywołaną nadmiernym spichrzaniem żelaza.

Wyróżnia się postać pierwotną, wywołaną mutacjami w grupie genów, które powodują zaburzenia w metabolizmie żelaza, i postać wtórną, wynikającą z wtórnych zespołów przeciążenia żelazem, takich jak przewlekle choroby wątroby, niedokrwistości sideroblastyczne, talasemie czy też inne schorzenia wymagające licznych przetoczeń krwi [1].

Kluczowe białka metabolizmu żelaza

W celu zrozumienia patomechanizmu hemochromatozy konieczne jest przedstawienie skrótego opisu wchłaniania żelaza i jego regulacji w organizmie. Wiedza na temat mechanizmów transportu żelaza została znacznie rozszerzona w wyniku badań przeprowadzonych w ostatnich latach, a ich rezultaty zaprezentowano w kilku niedawno opublikowanych pracach przeglądowych [2–6].

Żelazo ze światła przewodu pokarmowego jest pobierane przez nabłonek dwunastnicy przede wszystkim

Adres do korespondencji:

lek. Danuta Siedzieniewska-Falkiewicz, Oddział Reumatologiczny III, Wojewódzki Zespół Reumatologiczny, ul. Grunwaldzka 1-3, 81-759 Sopot, tel. +48 58 555 75 82, faks +48 58 551 50 72, e-mail: danka-sf@wp.pl

Praca wpłynęła: 24.08.2011 r.

Tabela I. Pierwotna hemochromatoza – zaburzenia genetyczne, obraz kliniczny i laboratoryjny [zmodyfikowane wg 1, 6, 13–15]**Table I.** Primary haemochromatosis: genetic disturbances, clinical and laboratory features [modifications on 1, 6, 13-15]

Typ	HFE-1		HFE-2		HFE-3	HFE-4	Acerulopla-zminemia
Podtyp	homozygota C282Y	inne kombinacje mutacji w genie <i>HFE-1</i>	HFE-2A	HFE-2B			
Białko/gen	HFE-1	HFE-1	hemojuwelina (HJV)	hepcydyna (HAMP)	receptor transferyny 2 (TfR2)	ferroportyna (SLC40A1)	ceruloplazmina
Przebieg kliniczny	średnio ciężki/ciężki	łagodny/średnio ciężki	bardzo ciężki	bardzo ciężki	średnio ciężki/ciężki	średnio ciężki	ciężki
Wiek wystąpienia objawów	40–60	40–60	10–30	10–30	> 30	< 30	25–60
Miejsca gromadzenia żelaza	wątroba, trzustka, stawy	wątroba, trzustka, stawy	serce, przysadka, trzustka	serce, przysadka, trzustka	wątroba, trzustka, stawy	makrofagi, wątroba	mózg, trzustka, wątroba
Leczenie	upusty krwi	upusty krwi	upusty krwi + deferoksamina	upusty krwi + deferoksamina	upusty krwi	upusty krwi	deferoksamina
Podwyższone wyniki badań laboratoryjnych	WST, ferrytyna	WST, ferrytyna	WST, ferrytyna	WST, ferrytyna	WST, ferrytyna	ferrytyna, WST w normie lub podwyższony	ferrytyna, WST zmiennie

WST – współczynnik saturacji transferyny

przez dojrzałe enterocyty ze szczytów kosmków dwunastniczych. Ulega ono reakcji redukcji $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$, za co odpowiada feroreduktaza dwunastniczego cytochromu b (Dcytb). Następnie żelazo jest transportowane do wnętrza enterocyty za pomocą transportera dwuwartościowych jonów metali (*divalent metal transporter-1* – DMT1). We wnętrzu enterocyty część żelaza jest magazynowana w połączeniu z ferrytyną, część transportowana w połączeniu z białkiem cytoplazmatycznym – mobilferyną, do błony podstawnej komórki i tam podlega transportowi przez tę błonę, a w rezultacie przeniesieniu do układu krwionośnego przez białko – ferroportynę (Ireg1), gdzie ponownie zostaje utlenione do jonu Fe^{3+} w wyniku działania hefestyny (która jest ferooksydazą, jej funkcję pełni też ceruloplazmina). W świetle układu krwionośnego jony żelaza łączą się z apotransferyną i w postaci kompleksu z tym białkiem (transferyny) są transportowane do komórek, które na swojej powierzchni prezentują jeden z receptorów dla transferyny (TfR1 lub TfR2). Receptory te funkcjonują prawidłowo w przypadku prawidłowej ekspresji błonowego białka HFE (HFE-1), które na powierzchni błony komórkowej występuje w połączeniu z β_2 -mikroglobuliną. Kompleks

zawierający żelazo wraz z białkami: transferyną, HFE-1 i receptorem dla transferyny, jest w mechanizmie endocytozy wchłaniany do wnętrza komórki.

W przypadku komórek nabłonka krypt jelitowych, które w procesie dojrzewania przemieszczają się i przekształcają w komórki nabłonka kosmków, stwierdzono bardzo silną ekspresję białek HFE-1 i TfR1. Podlegają one także ekspresji na powierzchni komórek Kupffera w wątrobie. Na powierzchni hepatocytów obserwuje się ekspresję HFE-1 i TfR2. W przypadku dużego stężenia żelaza w osoczu hepatocyty albo poprzez interakcję z komórkami Kupffera, albo dzięki swoim receptorom TfR2 uzyskują sygnał do produkcji hepcydyny (HAMP). Regulatorem transkrypcyjnym produkcji tego białka jest hemojuwelina (HJV). Hepcydyna poprzez wiązanie i degradację ferroportyny hamuje zwrotnie uwalnianie żelaza do krwi z enterocytów, hepatocytów i makrofagów, zapobiegając jego nadmiernemu gromadzeniu w organizmie. Hepcydyna prawdopodobnie jest głównym hormonem peptydowym odpowiedzialnym za powstawanie niedokrwistości chorób przewlekłych [7].

Drugim mechanizmem regulacyjnym jest zwiększenie stężenia żelaza transferynowego wychwytywanego poprzez

HFE-1 i TfR1 z krwi przez komórki nabłonka krypt jelitowych. Powoduje on blokowanie syntezy białka DMT1, w związku z czym dojrzały enterocyt nabłonka kosmków ma obniżoną zdolność wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego. Opisane mechanizmy regulacyjne mają istotne znaczenie w kontekście mechanizmów patogenetycznych pierwotnej hemochromatozy.

Hemochromatoza pierwotna

Hemochromatoza wrodzona (*hereditary haemochromatosis* – HH) jest jedną z częstszych chorób uwarunkowanych genetycznie [8]. Charakteryzuje się nadmierną absorpcją żelaza ze źródeł pokarmowych i jego nadmiernym gromadzeniem w komórkach wielu narządów, przy czym niektóre z objawów choroby dotyczą tkanki łącznej [9]. Przyczyną HH mogą być różne defekty genetyczne w obrębie białek zaangażowanych we wchłanianie, wydalenie, transport żelaza lub regulację metabolizmu tego pierwiastka (tab. I) [2, 4, 6, 10–12].

Mutacje występujące u chorych z wrodzoną hemochromatozą dotyczą w większości przypadków (ok. 90%) genu *HFE-1* (typ zespołu HFE-1) i charakteryzują się zmianami narządowymi, głównie w obrębie wątroby, trzustki i stawów (penetracja fenotypowa choroby u 25–50% homozygot, znacznie częściej u mężczyzn) [1, 16–22]. Nie wszystkie badania potwierdzają częstsze występowanie objawów hemochromatozy wśród nosicieli mutacji zidentyfikowanych w badaniach skriningowych [23]. Ten typ HH jest dziedziczony autosomalnie recesywnie. Gen *HFE-1* poznano w 1996 r., wówczas też opisano jego pierwsze mutacje i ich związek z nieprawidłowym metabolizmem żelaza [24]. Whittington i Kowdley w przeglądzie występowania ekspresji mutacji C282Y tego genu i jej związku z fenotypową ekspresją choroby zwracają uwagę, że częstość występowania i zależności fenotypowe różnią się w poszczególnych populacjach etnicznych [1]. Mutacja C282Y jest najczęstsza u osób rasy białej [20], u osób homozygotycznych wiąże się ze zwiększonym stężeniem ferrytyny i zwiększoną saturacją transferyny, nie zawsze natomiast koreluje ze zwiększonym stężeniem ferrytyny w populacjach innych ras [17]. Występowanie klinicznych objawów przeciążenia żelazem u osób homozygotycznych w zakresie tej mutacji jest wielokrotnie częstsze u mężczyzn niż u kobiet [22]. Częstość występowania tej oraz innych mutacji HFE-1 w populacji, związanych z nieprawidłowością funkcji produktu białkowego genu *HFE*, jest stosunkowo wysoka, ale różna w zależności od badanej mutacji i badanej populacji osób – zdrowych lub chorych. Szacunkowo są to następujące częstości [1, 16–21]:

- C282Y +/+ (homozygota) średnio 1 : 200 do 1 : 500 (ale z większą częstością w wybranych populacjach, np. w Irlandii),
- C282Y +/- (heterozygota) 10–12%,

- H63D +/- (heterozygota) 25%,
- H63D +/+ (homozygota) 3–5%,
- C282Y/H63D (heterozygota złożona) – występuje z różną częstością w badaniach różnych autorów.

Białko HFE-1 jest zaliczane do białek klasy MHC (głównego kompleksu zgodności tkankowej) i prezentowane na powierzchni komórki dopiero po połączeniu z β_2 -mikroglobuliną. Mutacja C282Y w łańcuchu α -3 HFE-1 (zamiana tyrozyny 282 na cysteinę) uniemożliwia połączenie HFE-1 z β_2 -mikroglobuliną, czego konsekwencją jest zaburzona ekspresja na powierzchni komórek i funkcja HFE-1, w szczególności jego zdolność do łączenia się z receptorem dla transferyny typu 1 (TfR1). W konsekwencji następuje upośledzenie transportu żelaza z krwi do nabłonka krypt dwunastnicy i w efekcie nadekspresja w dojrzałych enterocytach przez błonowych transporterów żelaza. Mutacja H63D (zamiana histydy 63 na asparaginę) dotyczy pierścienia α -1 białka HFE-1, ale funkcjonalnie powoduje podobne zaburzenia działania tego białka. W wyniku zaburzonej funkcji *HFE-1* wchłanianie żelaza w dwunastnicy chorych na HH jest 2–3 razy większe niż u osób zdrowych. Najstabiliej poznana jest mutacja typu S65C (zamiana seryny 65 na cysteinę), która wydaje się czynnikiem ryzyka HH, wymagającym wystąpienia innej mutacji w drugim allelu u tej samej osoby. W genie *HFE-1* u osób z HH wykazano także obecność innych mutacji niż wskazane wyżej mutacje punktowe, w tym mutacje typu przesunięcia ramki odczytu lub typu utraty sensu.

Mutacje genów kodujących syntezę dwóch innych białek – hepcydyny (HAMP, obecnie uważanej za jeden z najważniejszych regulatorów metabolizmu żelaza i białko będące jednym z markerów stanu zapalnego) i hemojuweliny – odpowiadają za inną, tzw. młodzieńczą postać hemochromatozy (typ HFE-2) [25]. Charakteryzuje się ona ciężkim przebiegiem klinicznym, z objawami narządowymi dotyczącymi serca, przysadki i trzustki. Zmiany stawowe w tej chorobie są natomiast zbliżone do zmian typu HFE-1 [25, 26].

Inne, rzadsze postacie HH to następujące typy [1, 2, 4, 6, 11, 12, 27]:

- HFE-3 – mutacja genu receptora dla transferyny typu 2 (TfR2) dotycząca wątroby, trzustki i stawów (podobnie jak w przypadku mutacji HFE-1), o średnio ciężkim przebiegu klinicznym, stwierdzono ją dotychczas u kilku rodzin z południowej Europy [6, 28],
- HFE-4 – mutacja genu białka ferroportyny SLC40A1, dotychczas zidentyfikowano prawie 180 przypadków, wyróżniono 2 podtypy tej choroby:
 - klasyczny, z hiperferrytynemią, prawidłowym wysyceniem transferyny i gromadzeniem żelaza w makrofagach,
 - nieklasyczny – z nadmiernym wysyceniem transferyny i dodatkowymi złogami żelaza w wątrobie [13].

Innymi genetycznie uwarunkowanymi chorobami przebiegającymi z gromadzeniem żelaza i często łączonymi z HH są np. aceruloplazminemia – mutacja genu białka ceruloplazminy, hipotransferynemia i atansferynemia, mutacje w genie ferrytyny, mutacja w genie *DMT1*, hemochromatoza noworodkowa [1, 2, 4, 6, 10–12, 14, 27].

Rozpoznanie HH najczęściej opiera się na wykazaniu mutacji (najczęściej C282Y lub C282Y/H63D w sekwencji genu *HFE*, dla typu HFE-1), co jest uznawane za „złoty standard” diagnostyczny. Rozpoznanie hemochromatozy (bez określenia etiologii i badań genetycznych) może być ustalone także na podstawie biopsji wątroby z oceną zawartości i rozmieszczenia żelaza.

Obraz kliniczny hemochromatozy

Typowe objawy wrodzonej hemochromatozy są niecharakterystyczne i występują stosunkowo często w populacji, co stwarza trudności w rozpoznaniu choroby. Za najczęstsze objawy HH uznaje się nasiloną męczliwość (46% chorych), dolegliwości stawowe (najczęściej bóle stawów – 44%), utratę libido (26%), ciemne zabarwienie („zbrązowienie”) skóry (26%), kołatanie serca (24%), depresję (21%) i ból w obrębie jamy brzusznej (20%) [29]. Objawy te mogą występować w bardzo różnych schorzeniach, szczególnie u osób w starszym wieku, u których najczęściej można się spodziewać ujawnienia objawów hemochromatozy. Jak wykazano w dużym międzynarodowym badaniu, średni wiek wystąpienia objawów HH to 41. rok życia, a postawienia diagnozy – 50. rok życia [30]. Także w innym badaniu średni czas od wystąpienia objawów choroby do jej rozpoznania wyniósł 9 lat [31].

Konsekwencją trwającej, nieleczonej hemochromatozy są poważne uszkodzenia wielu narządów: przewlekła choroba wątroby prowadząca do marskości i w konsekwencji potencjalnie do wystąpienia raka tego narządu, uszkodzenie trzustki prowadzące do cukrzycy, kardiomiopatia, hipogonadyzm hipogonadotropowy, niedoczynność tarczycy, artropatia. Wczesne rozpoznanie HH i podjęcie leczenia może opóźnić wystąpienie uszkodzeń narządowych [3, 29, 30]. Około 20% chorych poddawanych jest diagnostyce laboratoryjnej ze względu na rozpoznanie HH u członka rodziny, a 45% podlega ukierunkowanej diagnostyce z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stwierdzonych przy różnych okazjach [30].

Lecnicze zastosowanie flebotomii w wielu przypadkach powoduje gwałtowną poprawę w zakresie zgłaszanych objawów chorobowych (np. męczliwości), jednak w większości opublikowanych badań poprawa taka nie dotyczy artralгии [32, 33], także w postaci młodzieńczej hemochromatozy [25]. Niezależnie od poprawy klinicznej i laboratoryjnej, rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) może wystąpić wiele lat po skutecznym

zabiegu flebotomii [29]. Dane dotyczące związku mutacji w genach *HFE* z występowaniem HCC potwierdzają go tylko w przypadku homozygot typu C282Y [34].

Zmiany patologiczne stawów i tkanki łącznej w hemochromatozie

Artropatia różnego typu dotyczy 25–81% chorych z HH [29–31, 35–37]. Obejmuje ona (zarówno w postaci HFE-1, jak i HFE-2) najczęściej zmiany o charakterze choroby zwyrodnieniowej (stawów śródrečno-paliczkowych II, III, kolanowych, nadgarstkowych, biodrowych, także skokowych) [31, 32, 38]. Artropatia jest jednym z wczesnych objawów hemochromatozy, mimo to HH jako jej przyczyna często nie jest brana pod uwagę (średnio mija 9 lat od pierwszych objawów bólowych ze strony stawów do rozpoznania hemochromatozy [31]). Artropatia jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia chorych z hemochromatozą [37, 39, 40]. Dla obciążenia żelazem charakterystyczne jest zajęcie stawów śródrečno-paliczkowych II i III [32, 33, 41, 42], ale nie jest ograniczone do tych stawów [31]. Obraz kliniczny obejmuje ból, obrzęk, sztywność, deformacje, ograniczenie ruchu stawów, obecność guzków. Typowe zmiany radiologiczne to zwężenie szpary stawowej, obecność osteofitów, nadżerek, geod i osteopenii, poza tym obrzęk stawów śródrečno-paliczkowych [31, 33, 35, 41, 43]. Znany jest także dobrze związek pierwotnej hemochromatozy z występowaniem objawowej chondrokalcykozy [31, 33, 35, 41].

O ile objawy stawowe w przebiegu hemochromatozy są zjawiskiem znanym, o tyle związek mutacji w genie *HFE-1* z chorobami tkanki łącznej wydaje się bardziej złożony [41]. W badaniu 206 pacjentów kliniki reumatologicznej w Wiedniu częstość występowania mutacji C282Y u chorych z nieokreślonymi zapaleniami stawów była statystycznie znacznie wyższa niż w grupach kontrolnych [36]. Głównym wnioskiem z tego badania jest stwierdzenie, że oznaczenie genotypu HFE jest klinicznie użyteczne u pacjentów z nieokreślonym zapaleniem stawów w celu wczesnego rozpoznania (też różnicowego) hemochromatozy [36].

W innym badaniu w przypadku pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawu skokowego u kolejnych 13 badanych chorych, 11 chorych wykazywało przynajmniej jedną mutację HFE (jedna z tych osób była homozygotą H63D, jedna mieszaną heterozygotą C282Y/S65C i jedna mieszaną heterozygotą H63D/S65C, pozostałe 8 heterozygotami H63D). W tej grupie wykazano statystycznie wyższą częstość występowania mutacji w porównaniu z chorobą zwyrodnieniową wtórną ($p = 0,0095$) i badaną kontrolną próbką populacyjną ($p = 0,0008$) [44]. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi we wcześniejszym badaniu dotyczącym choroby zwyrodnieniowej stawów rąk [45] oraz dużym badaniem (będącym elementem składowym *the*

Rotterdam Study) wskazującym na istotną predyspozycję osób z mutacją H63D (homo- i heterozygot) do występowania artralgi wielostawowej, chondrokalcynozy i choroby zwyrodnieniowej stawów rąk [46]. W cytowanym badaniu nie wykazano takiego związku dla mutacji C282Y, pomimo jej silniejszego wpływu na metabolizm żelaza [46]. Homozygoty C282Y znacznie częściej niż w ogólnej populacji występują wśród chorych z chondrokalcynozą [47].

W badaniu wykonanym w Czechach, w grupie 84 pacjentów z *polymyositis* lub *dermatomyositis*, 246 z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz 481 osób w grupie kontrolnej, stwierdzono występowanie u 6,9% mutacji C282Y i u 26,6% nosicielstwo mutacji H63D w grupie kontrolnej, heterozygoty C282Y stanowiły 12,2% ($p < 0,05$) przypadków pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, natomiast nie stwierdzono związku mutacji C282Y z *polymyositis* lub *dermatomyositis*. Nosicielstwo mutacji H63D nie było związane żadną z trzech badanych chorób [18].

W badaniu populacji amerykańskiej w kierunku mutacji w genie *HFE*, przeprowadzonym na 1000 osób z chorobami zapalnymi stawów i 1000 osób w grupie kontrolnej, częstość występowania homozygotycznych mutacji C282Y w obu grupach była podobna [48]. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym w Australii Zachodniej, w którym wykazano, że mutacja genu *HFE* w tamtejszej populacji nie jest czynnikiem ryzyka zapalenia stawów [49]. Także w innym badaniu w populacji amerykańskiej wybrane objawy hemochromatozy występowały w badaniu skriningowym nieco częściej u homozygot C282Y niż w populacji bez tej mutacji, jednak po uwzględnieniu różnic w płci i wieku obu grup, wyniki okazały się nieznamienne statystycznie; istotnie częściej u osób z mutacją występowały: przewlekłe zmęczenie/poczucie osłabienia, niewyjaśniona utrata masy ciała, bóle stawów, obrzęki/tkliwość stawów śródrečno-palczkowych i nasilona pigmentacja skóry [50].

Częstość występowania mutacji genu *HFE* jest często wyższa w przypadku chorych ze spondyloartropatią niż z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) [51].

Mutacja H63D także może korelować z różnymi chorobami reumatycznymi. W badaniu 118 chorych z ośrodka reumatologicznego w zachodnich Włoszech (rejon Ligurii) wykazano, że 45% badanych miało przynajmniej 1 mutację genu *HFE*, a najczęściej występowała mutacja H63D [52]. U 47% pacjentów z mutacjami tego genu stwierdzano jawną lub utajoną chondrokalcynozę [52]. Częstość występowania mutacji H63D jest znacznie wyższa w RZS niż w grupach kontrolnych i wydaje się, że ta mutacja ma znaczenie patogenetyczne w rozwoju RZS, natomiast częstość mutacji C282Y nie ma związku z występowaniem RZS [53].

W wielu pracach podkreśla się, że wykonywanie badań genu *HFE* ma szczególną użyteczność u chorych z niety-

powym przebiegiem RZS i w przypadku nieodróżnionego zapalenia stawów [54]. Badanie to jest użyteczne także w przypadku diagnostyki różnicowej każdej anty-CCP-ujemnej artropatii (u chorych z zajęciem stawów w przebiegu HH nie wykrywa się przeciwciał anty-CCP) [55] w przypadku współistnienia: choroby stawów i choroby wątroby [39], a nawet do skriningowego poszukiwania HH u chorych diagnozowanych z różnych powodów w klinikach reumatologicznych i kwalifikowanych do zabiegów wymiany stawów [56].

W Polsce dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących częstości występowania mutacji genu *HFE* w związku z zapalnymi i zwyrodnieniowymi chorobami stawów. Ponieważ wyraźnie widoczne są różnice geograficzne dotyczące znaczenia tych mutacji w patogenezie chorób stawów, wydaje się zasadne przeprowadzenie porównawczej oceny częstości występowania tych mutacji w populacji polskiej w grupach chorych, w których mogą one mieć znaczenie (w szczególności H63D w RZS, a H63D i C282Y w spondyloartropatiach i pierwotnych osteoartropatiach) wraz z próbą poszukiwania wskazówek na temat ich wpływu na przebieg tych chorób.

Podsumowanie

W chwili obecnej dostępne są komercyjnie testy molekularne umożliwiające rozpoznanie najczęstszych mutacji genu *HFE-1*. Rozpoznanie pozostałych typów HH jest trudniejsze. Skriningowe badania populacyjne mutacji *HFE-1* nie są obecnie polecane, ponieważ wielu nosicieli mutacji nie rozwija objawów chorobowych, ale testy te mają istotne znaczenie w potwierdzeniu diagnozy w przypadkach wątpliwych klinicznie i w diagnostyce krewnych z HH [3, 57]. Znaczenie zastosowania tych testów w diagnostyce polskich chorych z chorobami tkanki łącznej wymaga przeprowadzenia na wstępie badań nad występowaniem dostępnych diagnostycznie mutacji w populacjach chorych na poszczególne schorzenia reumatyczne związane z mutacjami *HFE-1*. Badania mutacji *HFE-1* zostały w Polsce wykonane np. w alkoholowej chorobie wątroby [58]. Wyniki badań światowych wskazują, że szczególnie korzystne z farmakoekonomicznego punktu widzenia wydaje się testowanie chorych z chondrokalcynozą w kierunku homozygotyczności C282Y [47].

Piśmiennictwo

1. Whittington CA, Kowdley KV. Review article: haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1693-1675.
2. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4617-4626.
3. Alexander J, Kowdley KV. *HFE*-associated hereditary hemochromatosis. *Genet Med* 2009; 11: 307-313.
4. MacKenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: molecular mechanisms to health implications. *Comprehensive invited review. Antiox Redox Signal* 2008; 10: 997-1030.

5. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112: 219-230.
6. Hartleb M, Pająk J, Paleń P i wsp. Wrodzona hemochromatoza. *Przegl Gastroenterol* 2007; 2: 116-124.
7. Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. Hpcidin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 823-830.
8. Sikorska K, Bielawski KP, Romanowski T i wsp. Hemochromatoza dziedziczna – najczęstsza choroba genetyczna człowieka. *Post Hig Med Dośw* 2006; 60: 667-676.
9. Madej M. Hemochromatoza. *Przegląd Reumatol* 2009; II: 9.
10. Romanowski T, Sikorska K, Bielawski KP. Molekularne podstawy dziedzicznej hemochromatozy. *Post Hig Med Dośw* 2006; 60: 217-226.
11. Raszeja-Wyszomirska J, Ławniczak M, Milkiewicz P. Nowe aspekty wrodzonej hemochromatozy. *Pol Merk Lek* 2008; 24: 54-58.
12. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*, 2008; 88: 7-15.
13. Mayr R, Janecke AR, Schranz M, et al. Ferroportin disease: a systematic meta-analysis of clinical and molecular findings. *J Hepatol* 2010; 53: 941-949.
14. Wallace DF, Subramanian VN. Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4690-4698.
15. Hartleb M. Wrodzona hemochromatoza. W: *Wielka Interna – Gastroenterologia*, cz. I. Dąbrowski A (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 661-671.
16. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology*. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 193-206.
17. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005; 352: 1769-1778.
18. Půtová I, Cimburová M, Jarosová K, et al. Mutations in the HFE gene in patients with rheumatic diseases. *Cas Lek Cesk* 2005; 144: 391-397.
19. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
20. Steinberg KK, Cogswell ME, Chang JC, et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States. *JAMA* 2001; 285: 2216-2222.
21. Burke W, Imperatore G, McDonnell SM, et al. Contribution of different HFE genotypes to iron overload disease: a pooled analysis. *Genet Med* 2000; 2: 271-277.
22. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 221-230.
23. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, et al. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 522-530.
24. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class-I like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13: 399-408.
25. Vaiopoulos G, Papanikolaou G, Politou M, et al. Arthropathy in juvenile hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 227-230.
26. De Gobbi M, Roetto A, Piperno A, et al. Natural history of juvenile hemochromatosis. *Br J Haematol* 2002; 117: 973-979.
27. Griffiths WJ. Review article: the genetic basis of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 331-342.
28. Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of hemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000; 25: 14-15.
29. Marx JJ. Prevention of organ failure in hereditary haemochromatosis. *Neth J Med* 2002; 60: 419-422.
30. McDonnell SM, Preston BL, Jewell SA, et al. A survey of 2,851 patients with hemochromatosis: symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999; 106: 619-624.
31. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3792-3798.
32. Romas E. The “iron salute” in haemochromatosis. *Austral Fam Phys* 2009; 38: 113-114.
33. Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW, et al. Arthropathy of haemochromatosis. Clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 469-476.
34. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, et al. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 442-447.
35. Chi ZC, Ma SZ. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Hepatobil Pancreat Dis Int* 2003; 2: 32-37.
36. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Etamad M, et al. HFE genotyping demonstrates a significant incidence of hemochromatosis in undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 7-12.
37. Carroll GJ, Bredahl WH, Olynyk JK. Characteristics of the arthropathy described in hereditary haemochromatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 10.1002/acr.20501.
38. Carlsson A. Hereditary hemochromatosis: a neglected diagnosis in orthopedics: a series of 7 patients with ankle arthritis, and a review of the literature. *Acta Orthop* 2009; 80: 371-374.
39. Lonardo A, Neri P, Mascia MT, et al. Hereditary hemochromatosis masquerading as rheumatoid arthritis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16: 46-49.
40. von Kempis J. Arthropathy in hereditary hemochromatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 80-83.
41. Jordan JM. Arthritis in hemochromatosis or iron-storage disease. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 62-66.
42. Valenti L, Fracanzani AL, Rossi V, et al. The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *J Rheumatol* 2008; 35: 153-158.
43. Fam AG, Topp JR, Stein HB, et al. Clinical and roentgenographic aspects of pseudogout: a study of 50 cases and a review. *Can Med Assoc J* 1981; 124: 545-551.
44. Carroll GJ. Primary osteoarthritis in the ankle joint is associated with finger metacarpophalangeal osteoarthritis and the H63D mutation in the HFE gene: evidence for a hemochromatosis-like polyarticular osteoarthritis phenotype. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 109-113.
45. Ross JM, Kowalchuk RM, Shaulinsky J, et al. Association of heterozygous hemochromatosis C282Y gene mutation with hand osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 121-125.
46. Alizadeh BZ, Njajou OT, Hazes JM, et al. The H63D variant in the HFE gene predisposes to arthralgia, chondrocalcinosis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1436-1442.

47. Timms AE, Sathananthan R, Bradbury L, et al. Genetic testing for haemochromatosis in patients with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 745-747.
48. Willis G, Scott DG, Jennings BA, et al. HFE mutations in an inflammatory arthritis population. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 176-179.
49. Sherrington CA, Knudman MW, Divitini ML, et al. Population-based study of the relationship between mutations in the hemochromatosis (HFE) gene and arthritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 595-598.
50. McLaren GD, McLaren CE, Adams PC, et al. Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 923-930.
51. Rovetta G, Grignolo MC, Buffrini L, et al. Prevalence of C282Y mutation in patients with rheumatoid arthritis and spondylarthritis. *Int J Tissue React* 2002; 24: 105-109.
52. Rovetta G, Monteforte P, Buffrini L, et al. Prevalence of HFE and TFR2 gene mutation in 118 Ligurian rheumatic patients. *Minerva Med* 2004; 95: 535-539.
53. Li J, Zhu Y, Singal DP. HFE gene mutations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2074-2077.
54. Wernicke D, Seipelt E, Schmidt WA, et al. Manifestation of rheumatoid arthritis in a patient with hereditary haemochromatosis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 939-941.
55. Aigner E, Schmid I, Osterreicher CH, et al. Contribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to the diagnosis of arthropathy in haemochromatosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1249-1251.
56. Donnelly SC, Joshi NG, Thorburn D, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis and iron overload in patients attending rheumatology and joint replacement clinics. *Scott Med J* 2010; 55: 14-16.
57. Bryant J, Cooper K, Picot J, et al. Diagnostic strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: iii, ix-xi, 1-126.
58. Raszeja-Wyszomirska J, Kurzawski G, Zawada I i wsp. Mutacje genu HFE u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby. Prospektywne badanie w północno-zachodniej Polsce. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 127-131.